



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL



ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

ALMUDENA ESTER PÉREZ LARA

LICENCIADA EN MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA,
OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA 2015**

DIRECTORES:


PROF. DR. RAFAEL RUIZ CRUCES

DRA. BEATRIZ ASENJO GARCIA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Almudena Ester Pérez Lara

 <http://orcid.org/0000-0001-6707-1928>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme las dos cosas que siempre pido: fuerza y paciencia.

Al Prof. Dr. Rafael Ruiz Cruces, director de esta tesis doctoral, por sus consejos, por su ayuda en el curso no siempre fácil de este proyecto y por tener una actitud siempre positiva ante todo obstáculo.

A la Dra. Beatriz Asenjo García, directora de esta tesis doctoral, neurorradióloga y maestra, por transmitirme su amor por la neurorradiología y por su inestimable guía y apoyo.

Al Departamento de Radiología y Medicina Física y al Departamento de Fisiología de la Universidad de Málaga, por su colaboración en la elaboración de este trabajo, y especialmente a D. Manuel Pérez Martínez, amigo, maestro y siempre buen consejero.

A la Unidad de Imagen Molecular del CIMES, concretamente a Nuria Roé, Francisco Alfaro y José Antonio Ruiz, por su participación en el desarrollo de este proyecto.

A Paulo Branco y a la Universidad de Oporto, por su colaboración en los análisis realizados.

A todos los participantes en este proyecto de tesis doctoral que se han ofrecido de forma desinteresada para colaborar en el desarrollo de la ciencia, y al Ayuntamiento de Archidona por su ayuda en la búsqueda de gemelos.

A Iskandar Tamimi, mi querido marido, mi buen amigo y mi mejor compañero, por hacer que las cosas difíciles parezcan fáciles.

A mis padres, por dármelo todo sin pedir nada a cambio.

A mi madre por sus magníficas ilustraciones para este trabajo.

A mi familia y a mis amigos, incondicional apoyo, compañía y calor.

A las dolorosas ausencias y a las esperadas bienvenidas, que no verán cómo termina este proyecto.

A todos ellos, gracias.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

*Sabiduría ante todo, adquiere sabiduría;
y con todas tus posesiones, adquiere conocimiento.*

Proverbios 4:7



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

Abreviaturas.....	pag. 3
1. Introducción.....	pag. 5
2. Marco teórico.....	pag. 11
2.1. Evolución histórica del estudio de la función cerebral.....	pag. 13
2.2. Anatomía y fisiología del área del lenguaje.....	pag. 23
2.3. El área de Broca: anatomía, función y factores genéticos.....	pag. 41
2.4. Resonancia funcional: principios básicos, procesado, utilidad y aplicaciones.....	pag. 47
2.4.1. Principios físicos y fisiológicos de la RMf.....	pag. 47
2.4.2. Planificación y diseño de estudios de RMf.....	pag. 60
2.4.3. Estudio de RMf: equipo y secuencias.....	pag. 66
2.4.4. Procesado y análisis de datos de RMf.....	pag. 69
2.4.5. Evolución y desarrollo de la RMf.....	pag. 75
2.4.6. Aplicaciones de la RMf.....	pag. 77
2.5. Técnicas de volumetría: principios básicos.....	pag. 79
3. Objetivos.....	pag. 83
3.1. Objetivo principal.....	pag. 85
3.2. Objetivos secundarios.....	pag. 85
4. Material y métodos.....	pag. 87
4.1. Diseño del estudio.....	pag. 89
4.2. Selección de participantes.....	pag. 91
4.3. Análisis genético.....	pag. 93
4.4. Test neuropsicológicos.....	pag. 95
4.4.1. Inventario de Edimburgo.....	pag. 95
4.4.2. Test de WAIS III.....	pag. 96
4.4.3. Pruebas de fluencia fonológica y semántica. Programa Integrado de Evaluación Neuropsicológica (PIEN): Test Barcelona.....	pag. 98

4.4.4. Trail Making Test.....	pag. 99
4.4.5. Test de Beck y test de STAI.....	pag. 99
4.5. Resonancia para el estudio anatómico y funcional del área Broca.....	pag 101
4.5.1. Análisis morfológico del área de Broca.....	pag 103
4.5.2. Análisis morfométrico del área de Broca.....	pag 105
4.5.3. Análisis de RMf con paradigma de fluencia verbal.....	pag 108
4.6. Análisis estadístico.....	pag 115
5. Resultados.	pag 117
5.1. Datos demográficos.....	pag 119
5.2. Test neuropsicológicos.....	pag 119
5.3. Análisis morfológico del área de Broca.....	pag 125
5.4. Análisis morfométrico del área de Broca.....	pag 129
5.5. Análisis funcional del área de Broca.....	pag 137
6. Discusión.....	pag 141
6.1. Test neuropsicológicos.....	pag 145
6.2. Análisis morfológico del área de Broca.....	pag 149
6.3. Análisis morfométrico del área de Broca.....	pag 151
6.4. Correlaciones de los test neuropsicológicos con el volumen del área de Broca.....	pag 153
6.5. Análisis funcional del área de Broca.....	pag 157
6.6. Limitaciones y perspectivas futuras.....	pag 159
7. Conclusiones.....	pag 161
8. Bibliografía.....	pag 165
9. APÉNDICE.....	pág. 173

ABREVIATURAS

ATP: adenosín trifosfato.

BA: área de Brodmann.

BOLD: blood-oxygen-level dependent.

CIE: cociente intelectual ejecutivo.

CIV: cociente intelectual verbal.

CMRglu: tasa metabólica de glucosa en el área activada.

CMR_{O₂}: consumo medio de oxígeno.

DHb: desoxihemoglobina.

DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine.

DTI: imagen por tensor de difusión.

EPI: echo planar imaging.

FOV: field of view.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

GE: secuencias eco de gradiente.

Hb: hemoglobina.

Hct: hematocrito.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MEG: Magnetoencefalografía.

MNI: Montreal Neurological Institute.

OHb: oxihemoglobina.

OR: odd ratio.

PET: tomografía por emisión de positrones.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

ppm: partes por millón.

RH BOLD: respuesta hemodinámica BOLD.

RM: resonancia magnética.

RMf / fMRI: resonancia magnética funcional.

ROI: región de interés (region of interest).

RSR: ratio entre señal cruda y ruido.

SE: secuencias eco de espín.

SNC: sistema nervioso central.

SPECT: tomografía por emisión de protón único.

TC: tomografía computerizada.

TE: tiempo de eco.

TR: tiempo de repetición.

VBM: voxel-based morphometry.

VSC: volumen sanguíneo cerebral.

WAIS III: Escala de Wechsler de Inteligencia para Adultos-III.

1. INTRODUCCIÓN

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

“The brain is the organ of destiny. It holds within its humming mechanism secrets that will determine the future of the human race”

William Penfield, The Second Career. 1963

El conocimiento preciso de la anatomía y la fisiología cerebral ha supuesto una preocupación para científicos de todas las épocas. Actualmente, el descifrado de las intrincadas redes funcionales cerebrales constituye una fuente de investigación en auge para neurólogos, psicólogos, neurofisiólogos, bioquímicos, neurocirujanos y especialistas en diagnóstico por imagen.

La enrevesada anatomía de los diferentes componentes del sistema nervioso central (SNC) añadida al número de funciones que puede ejecutar convierten al SNC en el órgano más complejo del cuerpo humano. Es capaz de recibir información del medio interno y externo, de integrarla y de generar una respuesta acorde que permita facilitar la adaptación del individuo al medio.

La ciencia, desde la necesidad de clasificar, jerarquizar y entender el funcionamiento del cerebro humano ha simplificado en numerosas ocasiones este sistema, intentando atribuir funciones concretas a regiones limitadas de forma separada y taxativa. La evolución de la metodología científica junto con el desarrollo de una instrumentación cada vez más precisa que permite acercarse a la realidad del funcionamiento cerebral han permitido un incremento exponencial del conocimiento acerca de la fisiología de los distintos procesos mentales.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Estudios recientes han demostrado que el cerebro como órgano no es un conjunto de sistemas aislados que funcionan de forma autónoma y ajena a otras estructuras produciendo actividades propias e independientes, sino que es una compleja red funcional y anatómica interconectada y dependiente de un exquisito orden, coordinación y sincronización de los diferentes elementos que la componen. Al final, al igual que en una orquesta, cada instrumento que parece independiente forma parte de un todo, aporta notas únicas y necesarias para que la melodía sea perfecta, pero por sí solo no es capaz de interpretar la partitura al completo.

El avance en técnicas de neuroimagen de los últimos años ha sido fundamental para mejorar nuestra comprensión sobre las diferentes funciones cerebrales, no sólo en cuanto a la localización topográfica de áreas responsables de determinadas actividades sino también acerca de las relaciones con otras regiones que clásicamente no se vinculaban con dichas funciones. Existen grandes proyectos internacionales que pretenden descifrar el funcionamiento cerebral como the Organization for Human Brain Mapping. En los últimos quince años se ha producido una gran actividad científica dirigida a la localización de las funciones cerebrales, a su correlación con estados de salud y enfermedad y al estudio de la relación anatómica y funcional por imagen con las capacidades neuropsicológicas implicadas en determinadas tareas.

A este respecto, destacan los estudios de resonancia magnética funcional (RMf), desarrollada recientemente y con una relevancia creciente dada la gran cantidad de datos que puede aportar en el campo de la neurociencia. La capacidad de estudiar en vivo de forma no invasiva las funciones cerebrales, pudiendo contar con la colaboración activa del sujeto que participa en el estudio, hacen de la RMf una técnica de gran utilidad cuya transcendencia se establecerá presumiblemente en las próximas décadas.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

A este respecto, actualmente se están aplicando técnicas de RMf para estudiar la influencia de la carga genética en las funciones cerebrales, campo que hasta ahora únicamente se había podido analizar a través de estudios cognitivos y neuropsicológicos y con pruebas de medicina nuclear en el campo de la neuroimagen. La posibilidad de demostrar similitudes en la activación cerebral asociada a cierta función entre dos sujetos genéticamente idénticos permitiría establecer de forma indirecta qué papel tiene la genética en la ejecución de las funciones cerebrales y en su localización topográfica cerebral. Este conocimiento pretende aportar luz sobre la influencia de la genética y del ambiente en las funciones mentales para intentar resolver una incógnita constante en el ser humano: quiénes somos y cómo funcionamos. ¿La presencia de determinada carga genética nos permite desarrollar mejor ciertas capacidades? ¿Hasta qué punto puede influenciarse el aprendizaje y el progreso en determinadas funciones por factores ambientales? ¿Cuánto “pesa” nuestra herencia en el talento para realizar tareas?

En este maremágnum de preguntas e incógnitas que despiertan gran curiosidad en el mundo científico y en la sociedad, las técnicas de neuroimagen son de gran utilidad para rastrear pistas que permitan progresivamente aumentar el conocimiento disponible sobre la anatomía y función cerebral. Lo complicado es, sin duda, saber qué se quiere estudiar, cómo estudiarlo y cómo interpretar los datos obtenidos. Son muchas las cuestiones que se plantean y escaso el conocimiento hasta el momento, por lo que el campo de investigación disponible es enorme. Como decía Santiago Ramón y Cajal hace ya más de cien años, “El cerebro es un mundo que consta de numerosos continentes inexplorados y grandes extensiones de territorio desconocido”. Este concepto es aplicable aún hoy día y, posiblemente, durante algunas décadas más. En el momento actual, numerosos científicos como Margarita Salas (profesora ad honorem

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

del CSIC) o Uta Firth (profesora emérita del University College London) afirman que el reto del siglo XXI será el conocimiento del cerebro y que éste será la ciencia del futuro.

Este trabajo pretende, desde una perspectiva neurofisiológica y de imagen anatómica y funcional, aportar luz sobre la influencia genética en la anatomía y función del área de Broca. O, lo que es lo mismo, explorar un trocito del desconocido gran mundo de la neurociencia.

2. MARCO TEÓRICO

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

2.1. Evolución histórica del estudio de la función cerebral.

La evolución tecnológica de los últimos años ha permitido el desarrollo de nuevos métodos para el estudio de la anatomía y de la función de las diferentes áreas cerebrales, especialmente en el campo del diagnóstico por imagen que se encuentra en auge actualmente debido al abanico de opciones de estudio y a la rentabilidad de algunas técnicas de reciente aplicación.

El estudio de la función cerebral ha sido un tema de dedicación para científicos y filósofos desde hace siglos. En la antigüedad numerosas culturas postularon diferentes teorías e hipótesis que intentaban explicar el origen del pensamiento, del raciocinio y de las emociones. En tanto que la cultura asiria consideraba que la base del razonamiento se encontraba en el hígado, los egipcios pensaban que el alma y los recuerdos se ubicaban en el corazón (de hecho, el cerebro se desechaba como órgano de escaso valor mientras que otras vísceras se embalsamaban con sumo cuidado). Numerosos filósofos y anatomistas griegos, como Platón o Alcmeon, realizaron aportaciones teóricas sobre la función cognitiva. Según Aristóteles los procesos mentales (la inteligencia, la consciencia y las emociones) tenían lugar en el corazón, y el cerebro era un mero sistema para enfriar la sangre de tal forma que el temperamento dependía de la capacidad del cerebro para controlar la temperatura sanguínea; así lo describía en *De motu animalium*, S. IV a.C., afirmando que “el corazón es el asiento y origen del alma y del control del movimiento voluntario, mientras que el cerebro es un órgano de menor importancia”. Por otro lado, también en el S. IV a. C. Hipócrates defendía la hipótesis de que las funciones cognitivas y las emociones se ubicaban en el cerebro; este pensamiento se refleja en un escrito sobre la epilepsia en el que afirmaba que “los hombres deben saber que de ningún otro lugar sino del cerebro proceden las alegrías,

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

los placeres, la risa y las diversiones, y los dolores, penas, tristezas y lamentaciones, y a través del cerebro, de manera especial, adquirimos la sabiduría y el conocimiento... y sabemos lo que son lo viciado y lo justo, lo que son el mal y el bien, lo dulce y lo amargo”. (1, 2)

El primer científico que postuló la existencia de una relación entre las estructuras cerebrales y su función fue Galeno en el S II a. C., basándose en estudios anatómicos mediante la disección de animales. Describió que las sensaciones debían transmitirse al cerebro, y que el cerebelo controlaba la función motora muscular. Además estableció las bases de lo que se conoce como la teoría de la “localización ventricular”: teorizó que el movimiento de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de las cavidades ventriculares cerebrales y hacia los nervios periféricos permitiría la percepción sensorial y la actividad motora. (2)

La teoría de la “localización ventricular” se desarrolló y amplió en siglos posteriores por estudiosos como el obispo Nemesio o San Agustín, defendiendo que las funciones cerebrales se ubicaban en distintas localizaciones dentro de los ventrículos cerebrales, “las cámaras”: La primera cámara la constituían los dos ventrículos laterales, la segunda cámara se situaba en el tercer ventrículo y la tercera en el cuarto ventrículo. Dentro de estas cámaras se localizaban todas las funciones mentales: razonamiento, memoria, imaginación, lógica, etc. (2)

Esta doctrina se mantuvo en vigor durante casi quince siglos, en los cuales diferentes científicos, anatomistas y filósofos como Leonardo Da Vinci, Vesalio o Descartes realizaron aportaciones al conocimiento anatómico y a la teorización de los mecanismos cognitivos, aunque siempre basándose en la teoría de la “localización

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

ventricular” de la función cerebral. Da Vinci elaboró los primeros mapas de función cerebral basados en la anatomía ventricular; para ello, rellenaba las cavidades ventriculares de cadáveres empleados para disección con cera, obteniendo así modelos anatómicos exactos sobre los que describir los mapas funcionales. También existían aportaciones teóricas de otros filósofos, como Descartes que pensaba que el líquido cefalorraquídeo contenía espíritus físicos que fluían desde la glándula pineal. (1, 2)

En siglos posteriores (S. XVI-XVIII), gracias a la mayor posibilidad de realizar disección de cadáveres humanos (que había estado prohibida previamente por la ley del imperio romano, por la sharia -ley islámica- y por la Iglesia), se comienza a dudar de la validez de la teoría de la localización ventricular. Se describe de forma detallada la anatomía del cerebro humano, estableciendo la existencia de una sustancia gris y una sustancia blanca y su conexión con los nervios periféricos. Este hallazgo planteó que la ubicación de las funciones cognitivas se encontraba en el tejido cerebral y no en las cavidades ventriculares. Pese a esto, no se consiguió durante siglos una adecuada correlación entre la función cerebral y su localización anatómica. (2)

No se comenzó a estudiar de forma reglada y científica la localización de las funciones cerebrales hasta el S. XIX, desarrollándose la idea de que los diferentes procesos mentales y cognitivos debían tener una representación anatómica delimitada y una distribución constante en el mapa cerebral que habían descrito los anatomistas en siglos anteriores. (2, 3)

El primer acercamiento científico a la elaboración de mapas de funcionalidad cerebral fue el realizado por los frenólogos. La escuela de la frenología fue fundada por Franz Josef Gall. Según la base teórica de la frenología, el volumen de tejido cerebral

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

asociado a una función cognitiva determinaba el potencial de ésta. Ya que no se podían realizar mediciones directas del volumen de la corteza cerebral en sujetos in vivo, se asumía que las protuberancias craneales implicaban un aumento del volumen del tejido cerebral subyacente. Se asoció la personalidad y las habilidades cognitivas de cada individuo con las protuberancias que presentaba su cráneo, vinculando así el área cortical subyacente con ciertas capacidades y comportamientos. De esta forma se elaboraron tratados y mapas de funcionalidad cerebral basados en la morfología craneal que sirvieron como base del estudio funcional del cerebro durante años. Pese al esfuerzo realizado por los frenólogos, esta corriente de pensamiento no consiguió justificar un mecanismo válido que explicase por qué el crecimiento de un área cortical suponía un cambio en el comportamiento del sujeto ni la variabilidad cognitiva entre diferentes personas con volúmenes y protuberancias craneales parecidas. Para intentar responder a estas críticas, se añadieron progresivamente áreas funcionales basadas en protuberancias y abultamientos craneales, llegando a incluir hasta 150 áreas. La frenología finalmente perdió validez en el ámbito científico hacia final de la década de 1830 dada la escasa fiabilidad de los mapas que se habían descrito, así como por la falta de experimentación sobre la teoría postulada para su demostración y la nula validez estadística de los datos publicados. (1, 2, 4)

Posteriormente, a mediados del S. XIX, comenzó un periodo de desarrollo científico e investigador en el campo de la medicina basado en la observación anatomoclínica, que transformaría de forma profunda el conocimiento médico. Son notables los estudios de Virchow, de Bichat y Laenec entre otros; se desarrolló la nomenclatura de la enfermedad en función del órgano afectado, describiendo así la ubicación nosológica y estableciendo la vinculación anatomopatológica y topográfica de

las diferentes entidades. Esta nueva forma de entender la fisiología, semiología y patología de los diferentes órganos se aplicó también al estudio de la función cognitiva, desarrollando un importante avance en la neurociencia. Se comenzó a estudiar la función cerebral mediante la observación clínica y descriptiva de los diferentes déficits producidos por lesiones neurológicas temporales o permanentes. Dicha evaluación pretendía estudiar qué área se había dañado por determinado agente lesivo y qué función se había perdido como consecuencia del mismo, lo que se traducía en una interpretación de la función que la zona lesionada debía desempeñar. Este estudio de los cambios de la fisiología cerebral permitió establecer con más claridad mapas reales de la función cerebral. (1, 2, 4, 5)

En cuanto al estudio de la función cerebral mediante la correlación de un déficit neurológico con una determinada lesión, el caso de Phineas Gage es posiblemente de los más conocidos y analizados. Phineas Gage era un capataz responsable, equilibrado y correcto que sufrió un accidente por una explosión durante las obras del ferrocarril de Vermont en 1848, en el cual una barra de acero de un metro de longitud le atravesó el ojo izquierdo y la zona más anteromedial de ambos lóbulos frontales. Tras el accidente del que inesperadamente sobrevivió, Phineas mostró un cambio de personalidad evidente: escaso decoro, irresponsabilidad y agresividad hacia sus compañeros. Esta modificación en la conducta fue vinculada a la lesión cerebral producida durante el accidente. Hoy en día es conocida la asociación de lesiones del lóbulo frontal con alteraciones del comportamiento. (1)

Estos hallazgos fueron de gran relevancia en el inicio de la topografía funcional cerebral, aunque aún no se había conseguido hacer experimentación directa sobre el cerebro para el estudio de su fisiología. A finales del S. XIX Ramón y Cajal describió

minuciosamente la histología del tejido neuronal y glía, y postuló las bases de la polarización neuronal. Este descubrimiento fue fundamental para el nacimiento de la neurofisiología, cuyo objeto de estudio es la actividad bioeléctrica del sistema nervioso. El consecuente desarrollo de métodos experimentales de investigación basados en la estimulación cerebral facilitaron el comienzo del estudio directo de las áreas implicadas en funciones específicas cerebrales en animales, existiendo una limitación de estos ensayos sobre el cerebro humano por cuestiones éticas ya que la mayoría de técnicas eran invasivas. Actualmente destacan en este campo procedimientos como la electroencefalografía o los potenciales evocados. (2)

Con el descubrimiento de los rayos X y su aplicación en medicina se desarrollaron otras técnicas de estudio funcional basadas en la administración de sustancias deletéreas de la actividad cerebral mediante procedimientos de arteriografía, como es el test de Wada. Consiste en la inyección de amobarbital de forma selectiva en una arteria carótida mediante cateterización arterial, de tal forma que se anula temporalmente la función cortical correspondiente a este territorio vascular; este procedimiento se ha empleado de forma habitual para estudiar la dominancia hemisférica del lenguaje de forma preoperatoria en pacientes con epilepsia farmacorresistente. (6)

En el desarrollo de la metodología en neurociencia y neurofisiología se estableció la división entre dos tipos de técnicas: técnicas de medida (cuantifican una función cerebral durante cierta actividad desarrollada por un sujeto) y métodos de manipulación (se modifica la estructura o fisiología cerebral y se observa el efecto producido). Mientras que las técnicas empleadas en neurofisiología podían ser tanto de

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

medida como de manipulación, comenzaron a surgir una serie de técnicas de imagen basadas en métodos de medición exclusivamente. (1)

Durante el siglo XX se avanzó de forma exponencial en el desarrollo de técnicas de imagen que estudiaban la función cerebral. Por un lado, el empleo de radioisótopos en medicina permitió abrir un importante abanico de estudio de la fisiología y patología cerebral mediante el análisis de la captación de ciertos radiotrazadores por determinadas estructuras cerebrales en estados de salud y enfermedad. A este respecto destacan técnicas como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) de forma más reciente. Mediante el PET es posible identificar áreas cerebrales asociadas metabólicamente con determinadas funciones cognitivas, motoras, emocionales o sensitivas, lo que permite aproximarse a la localización topográfica de dichas funciones. Como desventajas principales de esta técnica, cabe destacar la radiación emitida por los radiofármacos empleados, el coste de los mismos o la lentitud con la que normalmente pueden adquirirse las imágenes, lo que limita su uso en el estudio de ciertas funciones cerebrales de segundos de duración (con lo que además se obtiene una escasa resolución temporal). (1)

Por otra parte, en cuanto a la radiología, los últimos avances que se han producido en las diferentes técnicas de imagen y en el software informático empleado para el análisis de datos ha sido determinante en la evolución del estudio funcional del cerebro. Con el desarrollo del TC y la RM en los años 70 se consiguió obtener una imagen de alta resolución que permitía una valoración precisa de la anatomía normal y patológica. Esta mejora en la resolución de la imagen junto con el empleo de técnicas funcionales ha llevado a la implementación de nuevos procedimientos para el análisis

cognitivo como es el caso de la resonancia funcional, desarrollada en los últimos quince años y con gran proyección científica e investigadora. (2)

El estudio por imagen de resonancia funcional (RMf) es un método de gran validez para el análisis de las áreas cerebrales implicadas en la realización de determinadas tareas (sin que esto signifique que sea su función principal, exclusiva ni esencial, sino que participan en ella). El desarrollo y avance de la técnica de RMf en los últimos años ha permitido observar las áreas de activación implicadas en diferentes actividades cerebrales de forma no invasiva y reproducible. Este método de estudio ha aportado nueva información sobre el mapa funcional del cerebro poniendo en duda algunas nociones clásicamente establecidas. (7)

Concretamente, las teorías existentes previamente sobre la localización y funcionamiento del lenguaje parecen ser incorrectas, ya que estudios recientes de RMf han descrito un mecanismo funcional basado en un gran número de áreas de pequeño tamaño interconectadas con funciones exclusivas en el procesamiento del lenguaje. Además existe una evidencia científica creciente (reforzada por diferentes publicaciones) de que las áreas del lenguaje no son específicas para esta función, sino que participan en procesos reducidos que de forma combinada generan el lenguaje y que también participan en procesos no lingüísticos. Como ejemplo de hallazgos relevantes en el estudio de la función lingüística, la RMf ha conseguido demostrar una mayor implicación del hemisferio derecho en el lenguaje (no dominante en la mayoría de sujetos) de lo que tradicionalmente estaba descrito en diversas publicaciones sobre dicha función. (7)

Dentro de las ventajas principales de esta técnica cabe destacar que requiere escasa preparación previa al procedimiento, tiene una duración aceptable para la mayoría de los pacientes y al no emplear radiaciones ionizantes no implica riesgo por radiación. Por otra parte, es imprescindible la colaboración del paciente en el estudio de las diferentes tareas que se quieran analizar (para que sea un estudio funcional, el paciente debe realizar la tarea implicada en la función de interés a excepción de los estudios de Resting State), lo cual limita el empleo de esta técnica a pacientes con nivel de consciencia normal y con capacidad para responder a órdenes simples. Además, al realizarse el procedimiento en el interior de un equipo de RM, hay que valorar la incompatibilidad de ciertos materiales protésicos/quirúrgicos que pueda tener incorporados el paciente, así como considerar la posibilidad de interacción electromagnética con dispositivos electrónicos (marcapasos, desfibriladores). Además se debe incluir la limitación de realizar el procedimiento a pacientes claustrofóbicos. (1)

En resumen, la RMf es una técnica de neuroimagen innovadora en el estudio de la función cognitiva y que resulta de gran utilidad por el gran abanico de posibilidades que ofrece y la inocuidad del procedimiento.

No sólo se ha aplicado en el análisis de la localización de la función cerebral, sino que existen otros objetivos de investigación en los que la aplicación de la RMf desempeña un papel fundamental. Tal es el caso, por ejemplo, del estudio de la recuperación funcional con terapia rehabilitadora y farmacológica tras un evento isquémico o traumático; el análisis preoperatorio de áreas corticales funcionales en determinadas cirugías resectivas; la observación de las áreas de activación de ciertas funciones entre grupos de pacientes y grupo control para establecer diferencias, y así un largo etcétera. Recientemente se ha empleado en estudios sobre la influencia genética

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

en las funciones cerebrales, analizando mediante ciertos paradigmas las áreas de activación en gemelos monocigóticos con objeto de establecer la presencia de similitudes estadísticamente significativas. Este último caso de aplicación de la técnica de RMf es el que se emplea en este proyecto de tesis doctoral. (7)

2.2. Anatomía y fisiología del área del lenguaje.

El mecanismo por el cual el cerebro es capaz de producir y comprender el lenguaje es aún un capítulo con importantes incógnitas en el campo de la neurociencia. Antes de comenzar este apartado, es importante destacar que existe una gran variabilidad en la nomenclatura anatómica empleada en la descripción de algunas estructuras cerebrales; por este motivo en este trabajo se empleará la nomenclatura utilizada en el atlas de Talairach. La localización de las áreas cerebrales se ha hecho tradicionalmente mediante el mapa de áreas de Brodmann (basado en conceptos de citoarquitectura) y es probablemente la metodología más extendida; en este apartado se empleará en algunos casos. (8, 9)

El estudio de la anatomía topográfica cerebral se ha basado clásicamente en la observación de lesiones cerebrales y su correlación con la función afectada tras un evento lesivo, como se comentó en el apartado de historia de los estudios funcionales. Concretamente, en la investigación sobre las áreas corticales implicadas en la función lingüística, se analizaba de forma minuciosa la sintomatología de pacientes con alteraciones del lenguaje y posteriormente se indagaba sobre la posible lesión que la producía, bien mediante autopsia tras el fallecimiento del paciente o por conocimiento de su historia clínica (traumatismo en determinada región craneal, evento vascular, etc). De esta forma se relacionaron los diferentes desórdenes del lenguaje con ciertos tipos de afasias bien definidas y descritas, y éstas a su vez con lesiones estructurales en determinadas áreas cerebrales que justificaban la sintomatología neurológica. (8, 10)

Se describieron mediante este método dos áreas anatómicas con diferente participación en el proceso lingüístico: el área motora o área de Broca y el área

perceptiva o área de Wernicke. Estas dos áreas se encuentran interconectadas por un tracto de sustancia blanca, el fascículo arcuato. (10)

El área de Broca clásica se localizó mediante estudios anatomofuncionales en la pars opercularis y en la porción posterior de la pars triangularis (ubicadas ambas en el giro frontal inferior), correspondientes a las regiones de Brodmann (BA) 44, así como en la parte posterior de la BA 45 (en el atlas de Talairach correspondería al giro frontal inferior, así como a parte de la ínsula). (10)

El área de Wernicke se describió con menor precisión, estando ubicada en algunas zonas del giro supramarginal, en el giro angular, en la base del giro temporal superior y medio y en el planum temporale (áreas BA 22, 37, 39 y 40, que correspondería en el atlas de Talairach al giro temporal superior, medio e inferior, al giro fusiforme, giro parahipocampal, giro occipital medio, giro occipital superior, giro angular, giro supramarginal, lóbulo parietal inferior, precuña y a la porción más temporal de la ínsula). (10)

La afasia de Broca, producida por una lesión que afecte al área de Broca, se describió como una afasia de tipo motor en la que se altera la elaboración y producción del habla, motivo por el cual se denominó afasia no fluente. El lenguaje es pobre en palabras y se producen parafasias y problemas en la articulación sintáctica. Sin embargo, la comprensión del lenguaje verbal y leído es normal. Broca describió por primera vez un caso de afasia no fluente con lesión anatomofuncional demostrada tras estudiar al Sr. Leborgne, apodado “tan-tan”, ya que era ésta la única sílaba que podía pronunciar; su entendimiento del lenguaje era normal sin embargo. Tras su muerte se realizó una autopsia que demostró una malformación cerebral situada en el lóbulo frontal izquierdo, concretamente en el área de Broca clásica. (10)

La afasia de Wernicke, producida por una lesión en el área homónima, es la conocida como afasia fluente. Los pacientes con afasia de Wernicke presentan un lenguaje verborreico empleando un discurso distorsionado e ininteligible con neologismos y parafasias. Pese a que elaboran el discurso de forma adecuada a nivel motor, la comprensión se encuentra severamente afectada. (10)

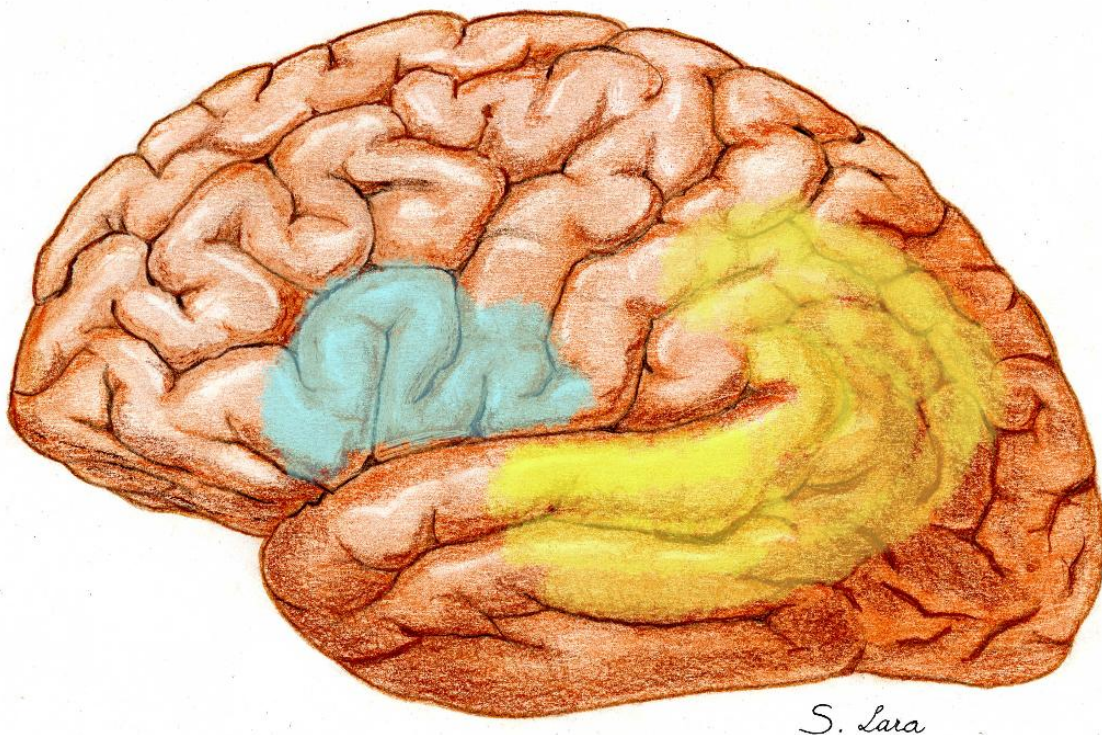


Figura 2. 1. Representación de las áreas clásicas descritas por Broca (azul) y Wernicke (amarillo) en una imagen lateral del encéfalo. Estas áreas dan nombre a las afasias que se producen tras la lesión de cada región de forma respectiva; la descripción de estas áreas fue posible gracias a la identificación topográfica de lesiones cerebrales que causaban afasia.

El fascículo arcuato es la estructura que conecta las áreas de Broca y Wernicke, y su lesión produce una descoordinación de ambas. Ambas áreas funcionan

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

correctamente pero no de forma vinculada, produciéndose una afasia de conducción. Esta afasia se caracteriza por tener conservado el discurso y por presentar parafrasis fonémicas, autocorrección y una comprensión conservada. (10)

El modelo descrito es el que clásicamente se ha aceptado como esquema simplificado de la función lingüística. Según los datos reflejados en la literatura reciente sobre la producción del lenguaje tanto en sujetos sanos como en pacientes afásicos, este modelo no es del todo correcto como sustrato anatómico de la función lingüística. Existe una evidencia creciente (demostrada por estudios neuropsicológicos) de que las áreas de Broca y Wernicke no son específicas para el lenguaje sino que realizan procesos más reducidos que llevan a la producción conjunta del lenguaje y también a funciones no lingüísticas. Además se ha demostrado la existencia de otras áreas cerebrales con funciones específicas en el procesado lingüístico que no se consideraron en el modelo clásico descrito anteriormente. (10, 11)

Actualmente, gracias a la combinación de técnicas de imagen y estudios neurofisiológicos, se ha conseguido afinar la localización topográfica de las subfunciones del lenguaje. De esta forma, los estudios basados en PET y SPECT así como la RMf combinada con técnicas fisiológicas como la magnetoencefalografía (MEG) o los estudios invasivos como el test de Wada con inyección selectiva de barbitúricos han ampliado el conocimiento existente sobre el lenguaje, publicándose numerosos artículos sobre este tema de forma reciente.(7)

Como base, la anatomía de las regiones cerebrales dedicadas a la función lingüística es inconstante y diferente entre individuos, según los datos obtenidos en estudios realizados con PET y RMf tal como describió Ojemann en 1989. Además se ha observado una escasa asociación entre los tipos de afasia y las áreas que supuestamente

debían estar lesionadas para justificar dicha sintomatología, según muestra un trabajo de análisis retrospectivo de TC en pacientes afásicos. De hecho, se han descrito casos de afasias en los que la lesión observada en el TC producía un déficit funcional no atribuible al área afectada y sí a otro centro teóricamente intacto. (10, 11)

A la luz de estas nuevas aportaciones se ha sugerido un nuevo esquema de representación de la función lingüística, en el cual el lenguaje se describiría por un modelo que consta de niveles de organización. La función lingüística no se atribuye de forma taxativa a diferentes áreas estrictamente localizadas, sino al concepto de “red funcional”, un complejo sistema de áreas corticales interconectadas que en conjunto producen el lenguaje. (8, 10)

Según este modelo funcional, el lenguaje se dividiría en diferentes componentes interrelacionados: ortografía, fonológico, sintáctico y un componente semántico-léxico. Cada uno de estos componentes, que convergen en una función lingüística única y común, tiene su representación anatómica y funcional demostrada por estudios de neuroimagen funcional. (10)

Los trabajos sobre procesado ortográfico han mostrado áreas de activación en el giro frontal anteroinferior y en el córtex parietal posterior, mientras que los estudios sobre procesado fonológico han reflejado activación en la pars opercularis del giro frontal inferior (la clásicamente conocida como el área de Broca) y en el giro temporal superior. El procesado sintáctico genera zonas de activación en la porción más inferior del opérculo frontal, y el procesado semántico-léxico muestra activación en el área clásica de Wernicke, en el área clásica de Broca y en el córtex temporal medio y anterior. (10)

La utilización de estos subcomponentes como substrato anatomofuncional del lenguaje se está extendiendo como método para la clasificación clínica de las afasias. Al contrario que la teoría clásica basada en las áreas de Broca y Wernicke, este modelo considera cada aspecto del procesado funcional lingüístico de forma separada. Los conceptos de afasia empleados hasta el momento son inapropiados e incompletos ya que no identifican de forma específica la parcela del lenguaje afectada, y las aproximaciones previas sólo son parciales. (10)

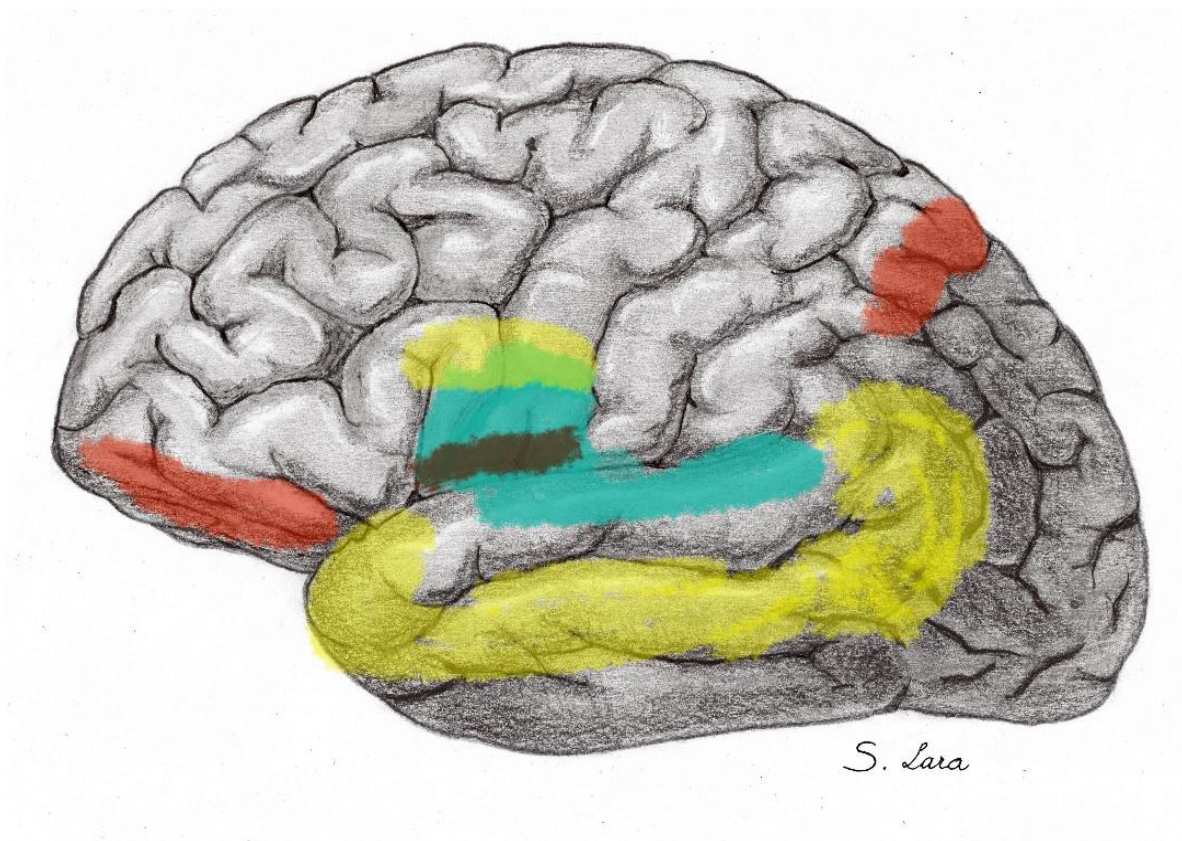


Figura 2.2. Representación de la localización en la superficie cerebral de los diferentes componentes del lenguaje: ortográfico (rojo), fonológico (azul), sintáctico (marrón) y semántico-léxico (amarillo).

2.2.1. Subfunciones del lenguaje.

Para facilitar el análisis de la función del lenguaje en global, estudiaremos de forma separada la **comprensión del lenguaje**, la **producción del lenguaje**, la **recuperación de palabras**, la **articulación del lenguaje** y la **monitorización del lenguaje**. (9)

Es preciso primero describir las estructuras anatómicas implicadas de forma directa en estas subfunciones: (9)

- **En lóbulo frontal:** giro frontal inferior (con pars opercularis, triangularis y pars orbitalis), giro frontal superior, giro frontal medio, giro precentral, córtex motor suplementario y área anterior al córtex motor suplementario.
- **En lóbulo parietal:** giro supramarginal y giro angular.
- **En lóbulo temporal:** giro temporal superior, giro temporal medio, giro temporal inferior, polo temporal, planum temporale y giro de Heschl.
- **En lóbulo occipital:** área ventral y dorsal occipital y área ventral y dorsal occipitotemporal.
- **El lóbulo de la ínsula** también tiene áreas necesarias para la producción del lenguaje.

Además existen otras áreas implicadas en la función del lenguaje, sin ser responsables directas de la producción y entendimiento del mismo. El lenguaje no transmite exclusivamente un mensaje, sino que también tiene aspectos emocionales, sensoriales, relacionados con la memoria y con otras funciones no directamente vinculadas con la función primaria. Inevitablemente las áreas relacionadas con estos procesos se activarán durante la producción, emisión y comprensión del lenguaje. (9)

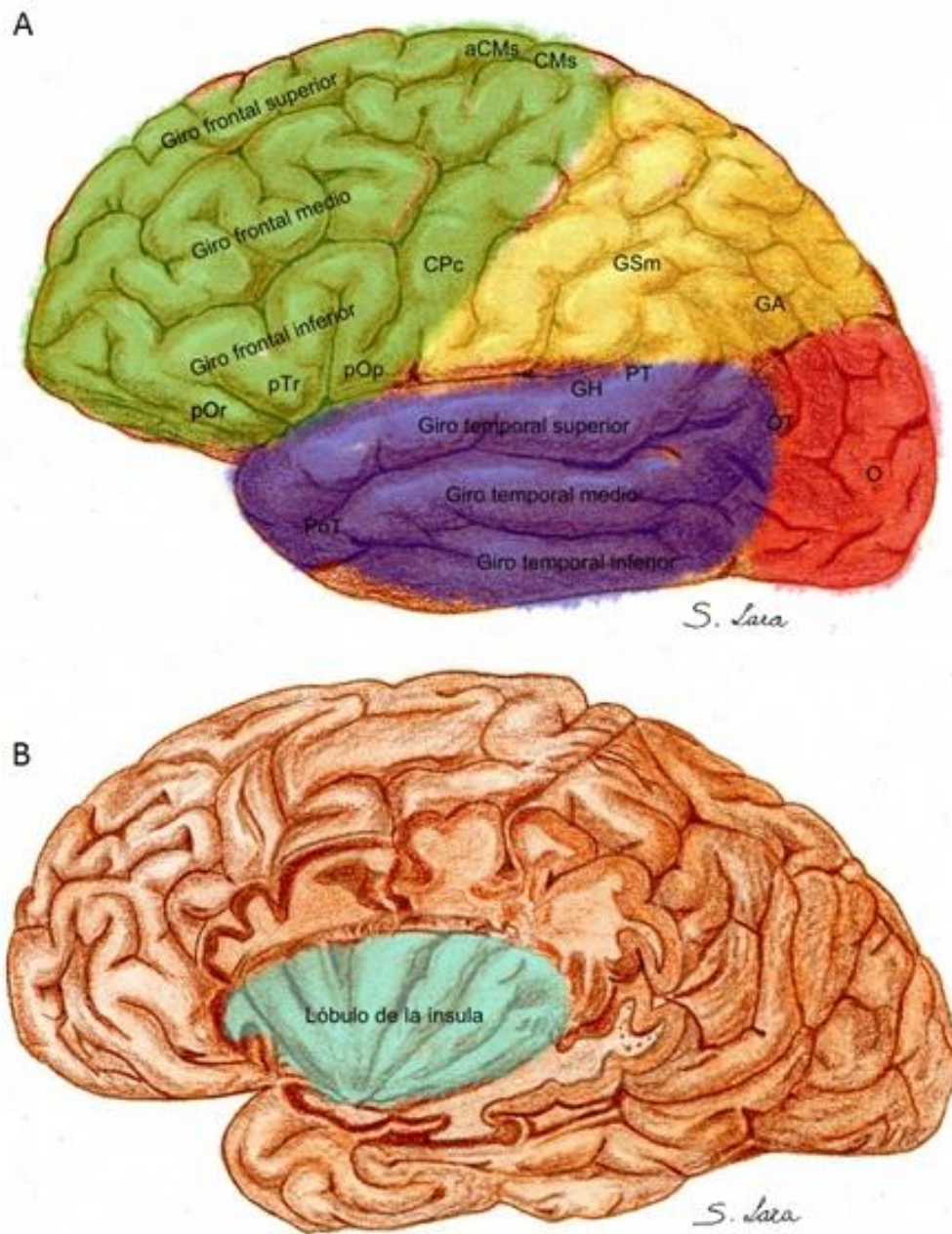


Figura 2.3. Áreas cerebrales más relevantes implicadas en el lenguaje. Imagen lateral del encéfalo (A), e imagen con exposición de la ínsula tras exéresis del opérculo frontal (B). En la imagen A el lóbulo frontal está representado en verde, el lóbulo temporal en azul, el lóbulo parietal en amarillo y el lóbulo occipital en rojo. En la imagen B el lóbulo de la ínsula se representa en celeste. pOr= pars orbitalis; pTr= pars triangularis; pOp= pars opercularis; CPc= córtex precentral; CMs= córtex motor suplementario; aCMs= área anterior al córtex motor suplementario; GSsm= giro supramarginal; GA= giro angular; GH= giro de Heschl; PT= planum temporale; PoT= polo temporal; OT= regiones occipito-temporales; O= regiones occipitales.

A continuación se explican las subfunciones que componen de forma global el proceso del lenguaje.

Comprensión del lenguaje

El objetivo del lenguaje hablado es poder obtener información con sentido y estructura lógica a partir del procesado de un mensaje auditivo. (9)

La información no se limita únicamente al contenido del mensaje, sino también al tono empleado, timbre, intención, volumen, contexto y gestos transmitidos por el orador; no se debe pensar en la comprensión del lenguaje como una mera parcela de la función lingüística, sino como una integración del lenguaje con otras funciones y con influencia de la actitud y visión del oyente, que no actúa como mero receptor del mensaje sino que interpreta el conjunto de palabras en el contexto de la información recibida. (9)

Por este motivo, la comprensión de oraciones tiene variables semánticas, contextuales y sintácticas: es necesario valorar el mensaje auditivo (considerando además la entonación, timbre, volumen, etc), el visual (gestos del hablante, movimiento de labios, expresión facial), el conocimiento previo del mundo que tiene el oyente (que será su planteamiento de base para realizar la interpretación del mensaje) y el contexto en el que se produce la comunicación. Cuando se emite el mensaje, se requiere un cierto tiempo hasta que se consigue realizar una correcta interpretación del mismo, por lo que en la comprensión actúa de forma muy importante la memoria a corto plazo. (9)

La comprensión del lenguaje se divide en procesos que van desde aspectos simples a los más complejos, y que se realizan de forma progresiva. Los resumimos en esta tabla, reflejando las estructuras anatómicas responsables de cada proceso: (9)

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

PROCESO	ÁREA
Procesado de fonemas (comprensión de las partículas que forman las palabras)	Giro de Heschl, polo temporal, surco temporal superior derecho, giro temporal superior bilateral, lóbulo temporal izquierdo, pars opercularis izquierda
Reconocimiento de palabras	Giro temporal superior, giro angular izquierdo, áreas del giro temporal inferior, giro fusiforme anterior, hipocampo, giro angular, pars opercularis, giro frontal superior y medio y región presilviana
Reconocimiento de oraciones	Pars opercularis y orbitalis (significados complejos), regiones temporales y parietales (significados simples)
Acotamiento semántico de las oraciones (interpretación de las palabras en la oración)	Pars opercularis izquierda, planum temporale posterior, giro supramarginal ventral izquierdo
Articulación subvocal (permite reproducir lo que se ha comprendido)	Córtex motor, áreas del planum temporale posterior y giro supramarginal ventral izquierdo
Prosodia (comprensión de la entonación y de su intención)	Amígdala, giro temporal superior derecho y córtex cingular dorsal anterior derecho

Tabla 2.1. Resumen de los procesos necesarios para la comprensión del lenguaje y de las estructuras anatómicas implicadas.

Producción del lenguaje

La producción del lenguaje es posible gracias a diferentes procesos interrelacionados que se dividen en etapas organizadas, permitiendo llegar desde un concepto simple a una articulación eficaz de palabras. Para ello es necesario recuperar estas palabras desde la memoria y organizarlas de forma lógica en cuanto a la gramática

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

y sintaxis, siendo la elección de los vocablos un proceso dinámico entre la dominancia de las palabras más apropiadas y la inhibición de otras palabras de menor utilidad. (9)

Es también necesario considerar el tono empleado en la producción del lenguaje, la prosodia, el ritmo, el timbre y la métrica en función del contexto en el que se produzca el diálogo (y también del contenido del mensaje que se quiera transmitir). (9)

Primero se produce la planificación de la oración, luego la coordinación de los movimientos necesarios para producir las palabras adecuadas, se controla la respiración para poder emitir el sonido esperado y finalmente se analiza el mensaje auditivo mientras se emite para poder realizar correcciones. Dado el número de etapas necesario para la elaboración del lenguaje, se justifica que sean precisas varias áreas cerebrales que actúen de forma coordinada. La participación de cada área depende del tipo de mensaje, del contexto en el que se produce y de la información semántica requerida. (9, 12)

PROCESO	ÁREA
Producción conceptual del lenguaje	Giro frontal inferior, córtex prefrontal, lóbulo parietal posteroinferior, giro temporal medio, giro fusiforme, giro parahipocampal y giro cingular posterior

Tabla 2.2. Resumen de las áreas cerebrales implicadas en la producción del lenguaje.

Recuperación de palabras

En la función de recuperación de palabras, ya sea en tareas de generación de base o bien mediante lectura, se ha demostrado activación de varias áreas relacionadas con el lenguaje y con la memoria: (9)

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

PROCESO	ÁREAS
Siempre que se realiza recuperación de palabras	Giro frontal medio izquierdo, pars opercularis izquierda
Generación de palabras relacionadas de forma semántica o fonológica	Giro temporal medio

Tabla 2.3. Resumen de los procesos implicados en la recuperación de palabras y de las áreas cerebrales implicadas.

Articulación del lenguaje

Durante la articulación del lenguaje se activan áreas cuyo cometido no es exclusivamente realizar los movimientos necesarios para la producción del lenguaje, sino que también se activan para generar otros movimientos y gestos faciales que acompañan al mensaje y que complementan su significado. (9)

PROCESO	ÁREAS
Movimientos relacionados con el lenguaje	Córtex cingular anterior, ambos núcleos caudados, córtex premotor bilateral, cerebelo, área motora suplementaria, giro temporal superior, planum temporale posterior, giro supramarginal ventral, zona anterior de la ínsula y putamen izquierdo

Tabla 2.4. Resumen de las áreas cerebrales implicadas en la articulación del lenguaje.

Monitorización del resultado de la elaboración del lenguaje

Es el último paso en la elaboración del lenguaje, y es fundamental para poder corregir de forma simultánea la producción de las oraciones (variar el tono, volumen, entonación, o bien adaptarse a acontecimientos que ocurran durante la articulación del lenguaje), funcionando como un proceso de retroalimentación (feedback). Requiere la

colaboración del sistema auditivo así como una monitorización somatosensorial de la respuesta hablada. (9)

Existen tres etapas en este feedback: auditiva (mientras se escucha la frase que se ha elaborado), fonológica y somatosensorial (relacionada con los movimientos necesarios para el habla). (9)

PROCESO	ÁREA
Etapas auditiva de la monitorización	Ambos giros temporales superiores
Etapas somatosensorial	Giro postcentral izquierdo
Etapas fonológica	Planum temporale y giro supramarginal

Tabla 2.5. Resumen de los procesos necesarios para la monitorización del resultado de la elaboración del lenguaje y de las estructuras anatómicas implicadas.

2.2.2. Lateralización del lenguaje

En cuanto a la lateralización del lenguaje, existen estudios recientes basados en RMf y tractografía que han aportado importantes datos sobre la distribución hemisférica de las áreas corticales y tractos de sustancia blanca implicados en la elaboración del lenguaje. (8, 10)

La dominancia hemisférica izquierda en la función del lenguaje es una máxima establecida clásicamente en anatomía funcional. Este concepto se basa en una serie de asimetrías cerebrales existentes en las áreas clásicas del lenguaje; estas asimetrías se encuentran presentes desde el momento del nacimiento, lo que supondría que existe una predisposición genética en la lateralización del lenguaje. Estudios recientes han demostrado que esta dominancia hemisférica funcional está bien establecida desde la más temprana infancia, demostrándose áreas frontales inferiores en hemisferio izquierdo

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

con activación cortical ante estímulos auditivos relacionados con el lenguaje. Pese a esto, existe la teoría de que los dos hemisferios cerebrales tienen el mismo potencial de desarrollo lingüístico en el momento del nacimiento, siendo el proceso de lateralización del lenguaje progresivo y gradual durante años de desarrollo. (8, 13-15)

La lateralización del lenguaje se ha considerado clásicamente de predominancia en el hemisferio izquierdo, aunque publicaciones recientes han demostrado que existe una organización especular de la conectividad entre áreas responsables del lenguaje en el hemisferio derecho en pacientes zurdos. (8)

Cabe destacar que existe cierta variabilidad entre diferentes sujetos en cuanto a la lateralización del lenguaje y en la distribución local de las regiones implicadas dentro del hemisferio dominante. (8)

El 97% de la población presenta una dominancia global izquierda en la función del lenguaje, mientras que el 3% restante presentan una dominancia derecha; de este 3%, la mayoría son zurdos. El 95% de los individuos diestros reflejan una dominancia verbal izquierda, mientras que este porcentaje baja hasta el 70% en zurdos. Existe un pequeño porcentaje de sujetos que presentan una codominancia de ambos hemisferios en la función lingüística. (10, 16)

En la función de comprensión del lenguaje se ha descrito clásicamente la dominancia de los lóbulos temporal y frontal izquierdos, siendo fundamental para el reconocimiento y producción del lenguaje. La lateralización de los lóbulos temporales parece depender a su vez del procesado en áreas frontales (hay zonas corticales que determinan la dominancia en ciertas regiones temporales mediante conexiones descendentes entre ambos lóbulos). En estudios con estímulo auditivo (empleando por un lado lenguaje real y por otro un sonido no asociado al lenguaje de forma casi

simultánea), se produce una activación temporal bilateral; esto demuestra que la dominancia temporal depende de diferencias no acústicas entre estímulos que contienen o no lenguaje real. (9)

2.2.3. Fascículos de sustancia blanca en la anatomía del lenguaje

Además de los estudios que se han realizado sobre áreas funcionales corticales, se ha avanzado recientemente en el conocimiento de los fascículos de sustancia blanca que conectan estas áreas corticales encargadas de la elaboración del lenguaje. Este avance ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas de tensor de difusión de imagen (DTI); estas técnicas aportan luz sobre la morfología y localización de ciertos tractos de sustancia blanca, aunque no pueden correlacionar estos hallazgos con aspectos funcionales de conectividad. Para poder establecer en qué función está implicado cada tracto, se debe combinar esta técnica con otros métodos funcionales como la RMf o técnicas neurofisiológicas como la electroestimulación. (8)

Los datos obtenidos sobre la anatomía de los tractos de sustancia blanca son relativamente precisos, lo que ha llevado a emplear la DTI en los estudios preoperatorios para resección de tumores a fin de conocer la afectación de ciertos tractos por una lesión y de establecer un área de resección con cierta seguridad que permita producir la mínima pérdida funcional posible. La combinación de DTI y RMf permite elaborar mapas neuroquirúrgicos precisos tanto a nivel cortical como de la sustancia blanca, y constituyen una indicación clínica principal de ambas técnicas. (8, 17)

Los fascículos de sustancia blanca de mayor relevancia anatómica y funcional lingüística son: (8)

- **Fascículo inferior occipito-frontal:** vía subcortical implicada en la conexión semántica ventral. En él convergen fibras de áreas temporales superiores y posteriores que se unen con las regiones prefrontal dorsolateral y orbitofrontal lateral. Existe la hipótesis de que este tracto además elabora conexiones entre las áreas responsables de las funciones de comprensión de oraciones y de la fonología, por lo que conjuntamente este fascículo participaría en la función de adquisición del lenguaje.
- **Fascículo longitudinal superior:** tracto implicado en la conexión fonológica dorsal. Conecta áreas parietotemporales con el lóbulo frontal. Presenta dos subcomponentes; por un lado se encuentra el fascículo arcuato clásico (que conecta las áreas clásicas de Broca y Wernicke directamente) y por otro existe un tracto paralelo y lateral al anteriormente descrito que funciona como vía indirecta (llamado fascículo longitudinal superior lateral). Mientras que el fascículo arcuato funciona como una vía de la función fonológica, el fascículo longitudinal superior lateral participa en la percepción y articulación del lenguaje.
- **Fascículo subcalloso:** tracto de sustancia blanca en torno al ángulo lateral del asta frontal que conecta el giro cingular y el área motora suplementaria con el núcleo caudado. Este tracto está implicado en el comienzo y planificación de los movimientos necesarios para el lenguaje; las lesiones de mayor importancia de este fascículo son las que afectan a la porción posterior del mismo.
- **Tracto común:** es el tracto final necesario para la producción del lenguaje. Se ubica bajo el área motora inferior y bajo el área sensitiva donde está

representada la cavidad oral; es el tercio medio de la sustancia blanca periventricular visible en un corte axial de TC (Naeser et al, 1989). Es la vía necesaria para la ejecución motora del lenguaje, así como para tener una retroalimentación sensorial del lenguaje.

Todos estos fascículos participan en la elaboración coordinada del lenguaje, actuando de forma independiente o conjunta en los diferentes componentes de la función lingüística.

Las estructuras anatómicas (corticales y de sustancia blanca) descritas a lo largo de este apartado son las que permiten la producción y comprensión del lenguaje como función global, teniendo diferentes implicaciones y funciones en cada componente del lenguaje.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

2.3. El área de Broca: anatomía, función y factores genéticos.

El área de Broca clásica se sitúa en la porción más posterior del giro frontal inferior, en un enclave anatómico también conocido como opérculo frontal que corresponde a las áreas citoarquitectónicas de Brodmann 44 y 45 (la pars opercularis y la pars triangularis respectivamente). La definición del área de Broca es no obstante controvertida, ya que en la literatura existe una considerable variabilidad de las fronteras anatómicas que delimitan esta estructura. Estas consideraciones se describen más adelante en este apartado. (18-20)

El área de Broca tiene un papel esencial en tareas de elaboración y comprensión del lenguaje, incluyendo la producción semántica, deletreo, planificación motora y articulación del lenguaje. Un estudio reciente de resonancia magnética funcional analizó la activación del área de Broca durante tareas de fluencia fonológica, semántica y sintáctica; todas las tareas verbales producían activación de las áreas 44 y 45, apreciándose una activación de mayor intensidad en el área 44 durante tareas de fluencia fonológica. Las tareas de fluencia semántica y sintáctica no mostraron mayor activación que las tareas de fluencia fonológica en ninguna región del área de Broca; de esta forma, se demostró que la activación del área 45 no depende de la fluencia semántica y sintáctica como se pensaba clásicamente, y que la fluencia fonológica produce activación de las áreas 44 y 45 (tradicionalmente se asociaba más la función fonológica a la pars triangularis, y la semántica y sintáctica a la pars opercularis). (20, 21)

El área de Broca sin embargo no tiene exclusividad en cuanto a la función de fluencia verbal, ya que se ha demostrado que la presencia de una lesión en otras áreas cerebrales adyacentes también produce la conocida como afasia de Broca.(19)

Clásicamente se ha asumido que debía existir una asimetría estructural de la pars opercularis y triangularis entre ambos hemisferios, ya que funcionalmente suele existir una lateralización hemisférica del lenguaje. (19)

En la literatura reciente se ha descrito la presencia de asimetrías citoarquitectónicas en el área de Broca, así como la existencia de ciertas variantes anatómicas de forma más frecuente en el hemisferio izquierdo en comparación con el derecho (e.g. el surco diagonal). Estas asimetrías, no obstante, no son un hallazgo suficientemente robusto como para predecir la lateralización del lenguaje. (18, 22-29)

Aunque la anatomía macroscópica del área de Broca es relativamente constante, existe una gran variabilidad en la forma, tamaño y longitud de los surcos que delimitan la pars opercularis y la pars triangularis. Por este motivo, la estimación del volumen de estas estructuras es más complejo que en otras áreas cerebrales ya que requiere una visualización detallada de imágenes ortogonales en el proceso de segmentación; esto limita la utilización de métodos automatizados para el cálculo del volumen del área de Broca. (6, 19, 30-32)

Respecto a la variabilidad morfológica y volumétrica del área de Broca, existen múltiples estudios recientes que han analizado de forma minuciosa la morfología y morfometría de esta región cerebral. El trabajo de Keller et al. publicado en 2007 sobre la anatomía del área de Broca realiza un estudio pormenorizado de la variabilidad morfológica de los surcos que delimitan y caracterizan la pars opercularis y

la pars triangularis en ambos hemisferios cerebrales, basándose en referencias anatómicas empleadas en trabajos anteriores. Este estudio analiza básicamente las siguientes estructuras y variantes anatómicas (19, 28, 33-36):

- **Surco frontal inferior:** puede ser continuo (describiendo un único trazo), o discontinuo (dividido como mínimo en dos segmentos, aunque hay descripciones anatómicas de hasta 4 subdivisiones). Puede estar unido al surco precentral inferior mediante una conexión larga (de forma ininterrumpida), una conexión corta (con una discontinuidad en su trayecto), una conexión superficial (apreciándose una conexión entre ambos surcos a nivel superficial, aunque a nivel profundo se encuentran separados mediante puentes de sustancia blanca) o bien no estar conectados.
- **Surco precentral inferior:** el surco precentral inferior muestra tres segmentos (dorsal, transverso y ventral, de craneal a caudal), y separa el giro precentral de los giros frontales superior, medio e inferior. Este surco puede ser único o doble.
- **Rama ascendente anterior de la cisura de Silvio:** separa la pars opercularis y la pars triangularis, surgiendo de la cisura de Silvio de forma vertical. Puede estar presente o ausente.
- **Rama horizontal anterior de la cisura de Silvio:** separa la pars triangularis y la pars orbitalis, extendiéndose como una continuación de la cisura de Silvio en el lóbulo frontal. Puede estar presente o ausente, y tener un origen común o separado de la rama ascendente de la cisura de Silvio (presentando un tronco común).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

- **Surco diagonal:** este surco se encuentra entre el surco precentral inferior y la rama ascendente de la cisura de Silvio. Puede estar presente o ausente, y puede estar conectado al surco precentral inferior, a la rama ascendente de la cisura de Silvio o no presentar ninguna conexión con estos surcos.

Los resultados de este análisis morfológico realizado por Keller et al. se resumen en la siguiente tabla. (19)

			HEMISFERIO IZQUIERDO	HEMISFERIO DERECHO
SURCO INFERIOR	FRONTAL	CONTINUO	52%	52%
		DISCONTINUO	48%	48%
		CONEXIÓN LARGA	38%	32%
		CONEXIÓN CORTA	28%	30%
		CONEXIÓN SUPERFICIAL	20%	18%
		NO CONEXIÓN	14%	18%
SURCO INFERIOR	PRECENTRAL	ÚNICO	96%	96%
		DOBLE	4%	4%
RAMA ANTERIOR DE LA CISURA DE SILVIO	ASCENDENTE	PRESENTE	99%	99%
		AUSENTE	1%	1%
RAMA HORIZONTAL DE LA CISURA DE SILVIO	ASCENDENTE	PRESENTE	98%	98%
		AUSENTE	1%	1%
		ORIGEN COMÚN CON RAMA ANTERIOR C. SILVIO	30%	28%
		SIN ORIGEN COMÚN	66%	70%
SURCO DIAGONAL		PRESENTE	52%	20%
		AUSENTE	48%	80%

Tabla 2.6. Resumen de la frecuencia de las variantes anatómicas sulcales en el área de Broca según Keller et al (19).



Además este estudio incluye un análisis volumétrico del área de Broca de forma bilateral (realizado mediante segmentación con el método de Cavalieri de la pars opercularis y la pars triangularis en los dos hemisferios cerebrales), con objeto de establecer asimetrías del volumen cortical entre ambas áreas. Los resultados mostraron un volumen medio de la pars opercularis de 6.86 cm^3 en el lado izquierdo y de 6.08 cm^3 en el lado derecho, así como un volumen medio de la pars triangularis de 6.94 cm^3 en el lado izquierdo y de 7.56 cm^3 en el lado derecho. Los datos de volumetría eran muy variables, con rangos muy amplios (e.g. rango del volumen de la pars triangularis izquierda: $3.54\text{-}14.72 \text{ cm}^3$). En el conjunto de la muestra existía una asimetría significativa en el volumen de la pars opercularis, mientras que las diferencias en cuanto al volumen de la pars triangularis no eran significativas. La asimetría de la pars opercularis se asociaba a la presencia del surco diagonal, tanto para hemisferio izquierdo como para derecho estando presente en aquellas áreas de Broca con mayor valor de volumen de la pars opercularis. (19)

Los datos obtenidos en este trabajo, junto con otros resultados aportados por trabajos previos con conclusiones similares, sugieren una importante variabilidad morfológica y morfométrica del área de Broca. (19, 29, 31, 36, 37)

Para finalizar este apartado, es necesario comentar la influencia de los factores genéticos en la estructura y función del área de Broca.

Se han publicado múltiples estudios sobre el peso de la genética en la morfología y morfometría de determinadas áreas cerebrales. Por ejemplo, el volumen cerebral global, el volumen de los lóbulos frontales y el volumen cortical de determinadas áreas cerebrales (estimado por técnicas de VBM) parecen estar

determinados por ciertos factores genéticos. Sin embargo, existe escasa información en cuanto a la influencia genética en la morfología y morfometría del área de Broca. En 2001, Thompson y sus colaboradores publicaron un trabajo sobre espesor cortical en el área de Broca en gemelos monocigóticos que demostraba la existencia de influencia genética en esta estructura. (38, 39)

El peso de los factores genéticos en tareas de fluencia verbal ha sido analizado mediante diferentes estudios cognitivos, demostrando una heredabilidad del 58-85% en cuando a fluencia verbal general (lo que se considera moderado-alto). Estos datos están influenciados por la edad de los sujetos, y han sido analizados en estudios transversales con gemelos adultos de edad media. Sin embargo, mientras que el cociente intelectual global determinado por test de inteligencia (e.g. WAIS III) muestra una influencia genética y una relación con el volumen cerebral global (que también está mediado por factores genéticos), las tareas de comprensión verbal no muestran relación con el volumen cerebral y no está establecido que se encuentren moduladas por la genética. (40, 41)

2.4. Resonancia funcional: principios básicos, procesado, utilidad y aplicaciones.

La RMf es uno de los métodos de estudio de neuroimagen funcional más extendidos y valorados actualmente. Es una técnica muy aceptada en la práctica clínica ya que no es invasiva, aporta información relativamente precisa y tiene mejor resolución temporoespacial que otras técnicas funcionales de neuroimagen. Su desarrollo ha permitido ampliar el conocimiento sobre funciones cognitivas no estudiadas previamente por otros métodos, constituyendo una herramienta de investigación de gran utilidad en el presente y futuro de la neurociencia. Es destacable además cómo la aplicación de esta técnica en ciertos contextos clínicos ha supuesto una gran ventaja en disciplinas como la neurocirugía o la neurofisiología. (7, 42, 43)

2.4.1. Principios físicos y fisiológicos de la RMf

El objetivo de los estudios de RMf es la obtención de imágenes que aporten información sobre la activación de determinada área cerebral durante la realización de una función. No es posible realizar una determinación directa de la función cerebral, por lo que es necesario obtener esta información de forma indirecta analizando los cambios fisiológicos que se producen a nivel de las diferentes áreas cerebrales tras el aumento de la actividad neuronal. (7)

La actividad neuronal incrementa el consumo de oxígeno por requerimiento energético, lo que produce cambios en el flujo sanguíneo cerebral local con objeto de aportar sangre con mayor oxigenación capaz de responder a la necesidad metabólica del área activada. Esta concatenación de cambios fisiológicos producidos tras la activación neuronal es la que posibilita obtener una imagen funcional por RM. (7)

Se han descrito múltiples técnicas y métodos para realizar estudios funcionales por RM. El principio en el que se basa la técnica de RMf más empleada actualmente es el efecto BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent). La base física del efecto BOLD se explica por las propiedades magnéticas de la hemoglobina, que varían en función de si se encuentra ligada al oxígeno (oxihemoglobina, OHb) o no (desoxihemoglobina, DHb). Este efecto es dependiente además del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo neuronal, ya que ambos factores influyen en la concentración de oxígeno en la sangre en una región cerebral determinada. En los estudios de RMf no se analiza de forma directa la actividad cerebral, sino que se estudia la variación de intensidad de señal que se produce por cambios hemodinámicos secundarios a una mayor necesidad metabólica. Esta variación de señal se correlaciona con la activación cerebral. (7, 43, 44)

Propiedades magnéticas de la molécula de hemoglobina y efecto BOLD

La susceptibilidad magnética es la capacidad de magnetización de una sustancia cuando se ve sometida a un campo magnético. Según la susceptibilidad magnética (positiva o negativa, de mayor o menor grado), los materiales pueden ser diamagnéticos, ferromagnéticos y paramagnéticos. (7)

En 1936 Pauling y Coryell describieron que la DHb tiene un comportamiento levemente paramagnético (no presenta electrones desapareados y tiene un momento magnético de cero; presenta una ligera atracción cuando se somete a un campo magnético), mientras que la OHb es diamagnética (es levemente repelida cuando se somete a un campo magnético). La diferencia de susceptibilidad magnética entre la sangre oxigenada y desoxigenada está determinada por la fórmula descrita por Thulborn en 1982, $\Delta\chi=0.2 \text{ ppm} \times Hct$, siendo Hct el valor del hematocrito. La sangre

completamente desoxigenada presenta una susceptibilidad magnética de un 20% mayor que la oxigenada. (7, 44)

Los materiales con propiedades paramagnéticas distorsionan el campo magnético adyacente ya que modifican la frecuencia de precesión de los protones presentes en las regiones circundantes. (7)

Al valorar las diferentes propiedades de la sangre en función de su grado de oxigenación en un equipo de RM, se observa que en una muestra de sangre desoxigenada se produce una caída más rápida del vector de magnetización transversal (acorta el $T2^*$) por su naturaleza paramagnética, al contrario que en una muestra de sangre oxigenada en la que no se alterará el tiempo de relajación transversal ya que no presenta cualidades paramagnéticas. (7)

La caída rápida del vector de magnetización produce un importante descenso en la intensidad de señal. Así, cuando se emplean secuencias $T2$ eco de gradiente se aprecia una menor intensidad de señal en áreas cerebrales con presencia de sangre desoxigenada (paramagnética, acorta el $T2^*$ produciendo una caída de la señal), mientras que existirá una mayor intensidad de señal en las áreas cerebrales con mayor proporción sangre oxigenada. (7)

Esto hace que la desoxihemoglobina funcione como un contraste interno en secuencias susceptibles a inhomogeneidades del campo magnético (como son las secuencias eco de gradiente, con un tiempo de repetición (TR) largo y un tiempo de eco (TE) intermedio). (7)

La caída del vector de magnetización transversal en una muestra de sangre estudiada dentro un equipo de RM dependerá por tanto de la proporción de OHb que

contenga, tal como describieron Thulborn y sus colaboradores a comienzos de la década de los 80s; a mayor concentración de sangre oxigenada, menor caída del vector. Este efecto es mayor en campos magnéticos de gran intensidad (existiendo una relación directamente proporcional al cuadrado de la fuerza del campo magnético estático del equipo de RM), ya que la caída de señal depende de la intensidad del campo que proporciona el equipo de RM. (7)

Estas propiedades magnéticas de la hemoglobina en función de su grado de oxigenación son las que producen el llamado efecto BOLD (efecto dependiente del nivel de oxigenación en sangre), que es el efecto por el cual la intensidad de señal de un área cerebral depende de la concentración de OHb en la sangre de la región estudiada. Este efecto es el causante del contraste de intensidad detectable por RM entre áreas cerebrales con diferente nivel de oxigenación (llamado contraste BOLD). La señal generada se conoce como señal BOLD, y permite estudiar mediante RM los cambios en la concentración de OHb por voxel cerebral (unidad de volumen) y por unidad de tiempo de forma progresiva. (7)

Como se comentó al principio de este epígrafe, el contraste BOLD depende directamente del flujo sanguíneo cerebral (FSC), del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y del consumo de oxígeno por el metabolismo del tejido neuronal, ya que todos estos factores influyen en la oxigenación de la sangre en determinada región y por lo tanto en la concentración de OHb. Cada uno de estos componentes contribuye en el contraste de intensidad producido tras la activación neuronal. (7)

El concepto del efecto BOLD fue descrito por primera vez por el profesor Seiji Ogawa y sus colaboradores en 1990, tras realizar un ensayo basado en la hipótesis de

que los cambios en la concentración de oxígeno en la sangre podrían alterar la visualización de los vasos sanguíneos en secuencias T2 eco de gradiente (contando como punto de partida el trabajo realizado por Thulborn). (7)

El ensayo realizado por Ogawa consistió en realizar resonancias cerebrales a roedores anestesiados modificando la proporción de oxígeno que se les administraba. Al emplear aire con una concentración normal de oxígeno se observaban una serie de líneas oscuras de forma perpendicular al córtex; estas líneas eran más evidentes al emplear concentraciones menores de oxígeno en el aire inspirado. Los investigadores justificaron la aparición de estas líneas oscuras (se trataban de vasos sanguíneos) como resultado del efecto de susceptibilidad magnética debido a la presencia de una mayor concentración de DHb cuando se empleaba aire con escasa oxigenación. (7)

Tras la obtención de estos resultados, Ogawa realizó un experimento para comprobar si la interpretación realizada era real. Para ello, introdujo un sistema compuesto por dos tubos de ensayo con sangre oxigenada y desoxigenada sumergidos en suero fisiológico en el interior de un equipo de RM y realizó secuencias spin eco y eco de gradiente, evidenciando una diferente caída de señal en sangre oxigenada y desoxigenada en tubos de ensayo en función de la secuencia empleada. (7)

La sangre oxigenada no mostró caída de señal en la región en torno al tubo de ensayo en ninguna de las secuencias, mientras que la sangre desoxigenada mostró una gran caída de señal en secuencias eco de gradiente. (7)

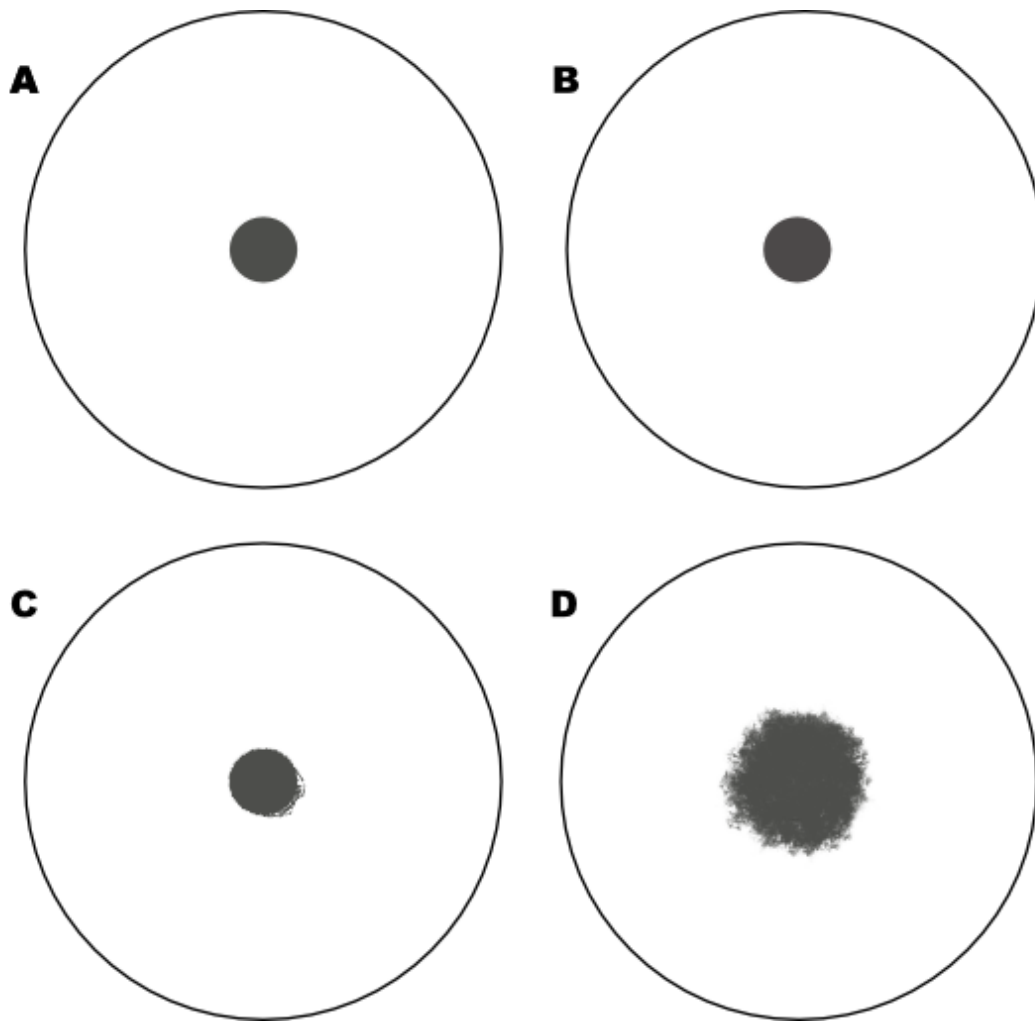


Figura 2.4. Propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada (A,B) y desoxigenada (C, D). Este esquema simplifica el experimento realizado por Ogawa. Cada cilindro representa una muestra de sangre oxigenada o desoxigenada en el interior de recipientes con suero fisiológico, sometiendo posteriormente estas muestras a secuencias spin eco (A, C) y eco de gradiente (B, D). Las muestras de sangre oxigenada no producen distorsión del campo magnético adyacente tras someterse a los dos tipos de secuencia, mientras que las muestras de sangre desoxigenada muestran una discreta distorsión del campo magnético adyacente en secuencias spin eco (C) y una gran distorsión en secuencias eco de gradiente (D).

Ogawa realizó un tercer experimento en el que valoró la influencia del consumo de oxígeno en el contraste BOLD. La conclusión de este estudio fue que en condiciones de bajo consumo de oxígeno y aumento del flujo sanguíneo, existe un

desplazamiento de la DHb fuera del plexo capilar venoso, lo que se traduce en una menor caída de señal. (7)

Estos tres trabajos de Ogawa a comienzos de la década de los 90s sirvieron para definir el efecto BOLD. El contraste BOLD existente entre diferentes áreas cerebrales en función de la concentración de OHb es registrable en ciertas secuencias de RM, aunque no es perceptible por el ojo humano y requiere un procesamiento de las imágenes que permita su valoración como se comenta posteriormente en el epígrafe de análisis y procesamiento de imagen. (7)

Cambios fisiológicos secundarios a la activación neuronal

Durante la activación neuronal de un área cortical cerebral secundaria a la realización de una tarea se produce un aumento del FSC local gracias al proceso de autorregulación cerebral, lo que permite incrementar el nivel de oxigenación de la sangre existente en esta área. (7)

Aunque el consumo de oxígeno también se encuentra aumentado debido a una mayor demanda metabólica por la actividad neuronal, el aumento del FSC es desproporcionado a la demanda y es capaz de compensar este mayor consumo de oxígeno aportando una gran cantidad de sangre oxigenada a la red capilar del tejido activado. (7)

El incremento relativo de la concentración de OHb en los capilares genera un desplazamiento de la DHb, por lo que existe un aumento relativo en la intensidad de señal en dicha región como se describió anteriormente en este capítulo. Mientras, el resto de áreas cerebrales en estado de reposo que mantienen una concentración normal de DHb presentarán una intensidad de señal menor que el tejido activado. (7)

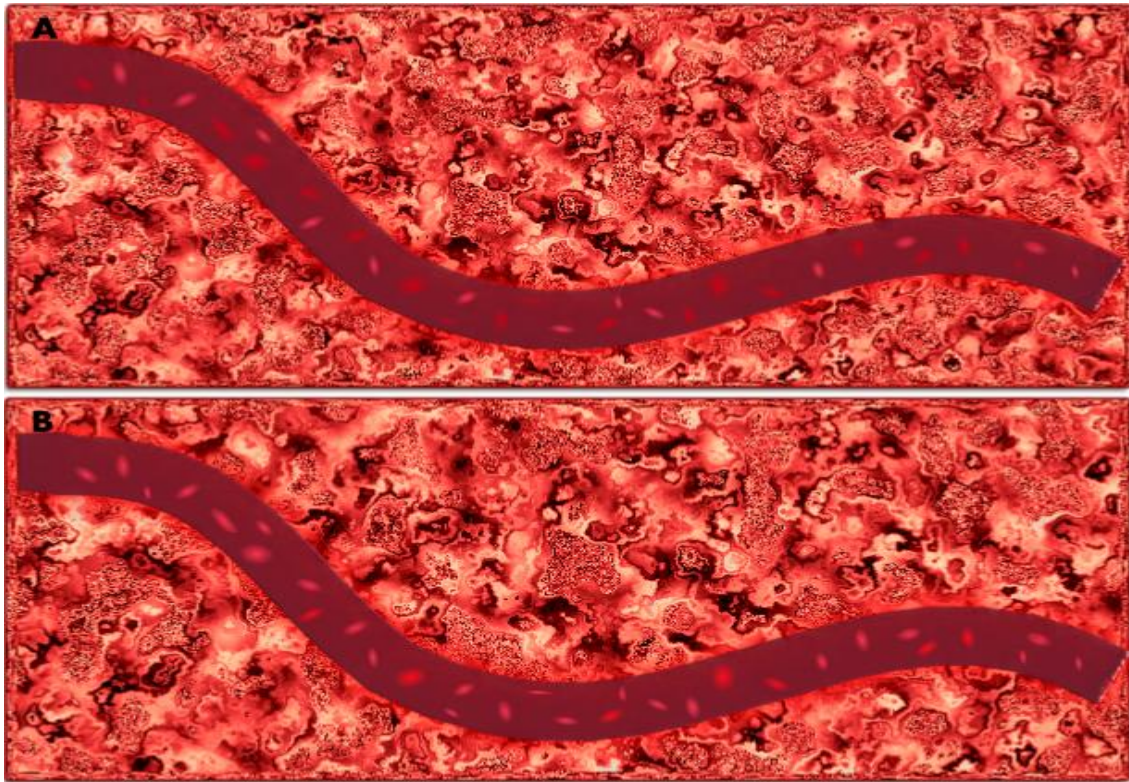


Figura 2.5. Cambios de concentración de OHb durante la activación neuronal. En la figura A se muestra una estructura vascular con hemoglobina oxigenada y desoxigenada; en condiciones normales, la OHb se convierte en DHb siguiendo una tasa metabólica constante. Cuando se produce una activación de una región cerebral (figura B), el FSC aumenta en esa región produciendo un incremento en la proporción de OHb.

Esquemáticamente, estos serían los eventos fisiológicos y cambios en la concentración de OHb que ocurren durante la activación de un área cerebral: (7)

1. Al comienzo de la activación, las neuronas emplean el oxígeno presente en los vasos sanguíneos más cercanos para obtener energía mediante un mecanismo oxidativo con producción de ATP.
2. Tras este primer momento de activación, la concentración de DHb aumenta en los capilares adyacentes al área que está funcionando; existe una buena correlación espacial entre la zona de activación neuronal inicial y la zona que presenta una elevación inicial de la DHb. El pico máximo de

concentración de DHb se produce aproximadamente 2 segundos tras el comienzo de la activación neuronal, siendo su concentración mínima a los 6 segundos y volviendo al nivel basal a los 10 segundos.

3. Se produce un aumento en el FSC local (por autorregulación cerebral) para aportar mayor cantidad de oxígeno al área activada.
4. La concentración de OHb comienza a elevarse progresivamente tras el comienzo del estímulo, siendo su pico máximo a los 5-6 segundos y presentando un lento descenso con un pico mínimo a los 10 segundos para volver posteriormente a su nivel basal. La elevación de la concentración de OHb presenta una escasa correlación temporal y espacial con la activación neuronal.

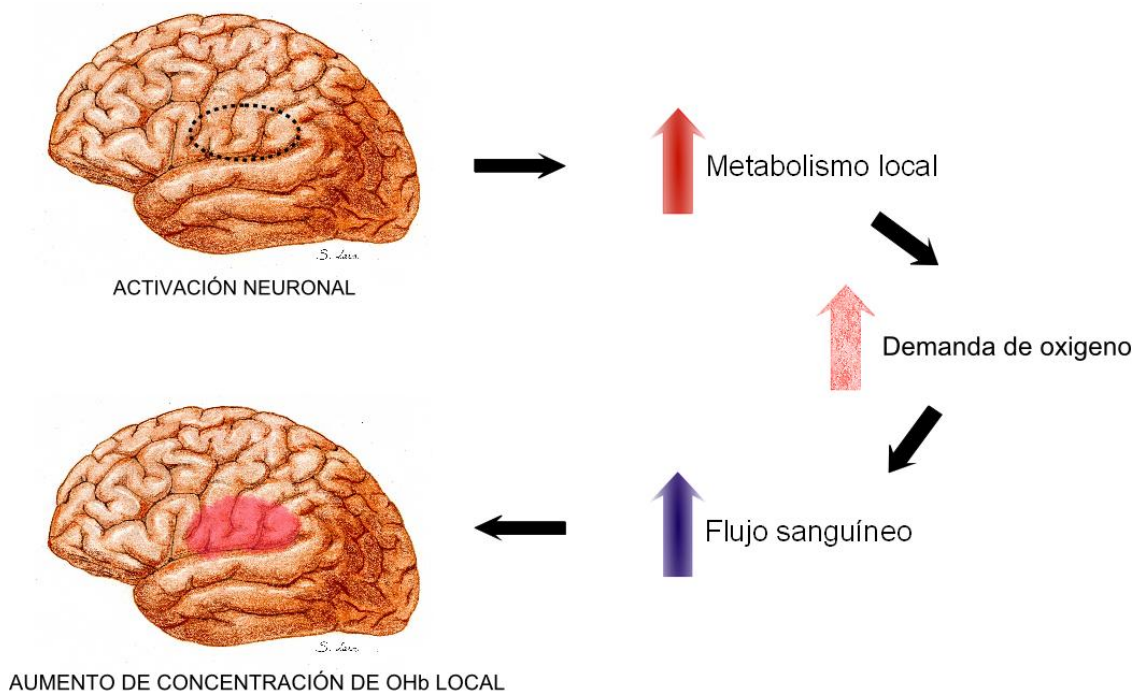
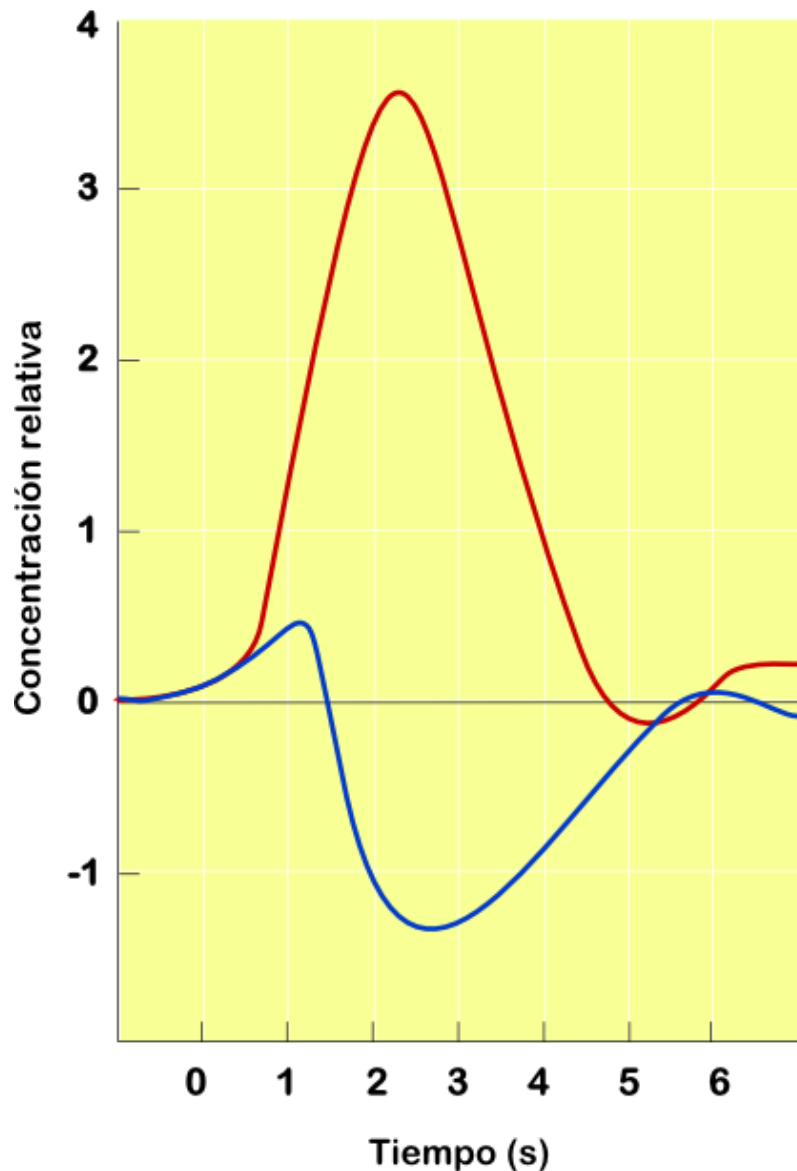


Figura 2.6. Diagrama de la secuencia de eventos fisiológicos producidos tras la activación neuronal. El aumento del metabolismo neuronal se traduce finalmente en un aumento de la concentración local de OHb.



Gráfica 2.1. Cambios en la concentración de hemoglobina oxigenada (rojo) y desoxigenada (azul) a lo largo del tiempo tras producirse una activación neuronal. La concentración de hemoglobina desoxigenada aumenta rápidamente tras comenzar el estímulo neuronal produciéndose un pico aproximadamente a los 2 segundos, disminuyendo posteriormente hasta llegar a su nivel mínimo a los 6 segundos y retornando al nivel basal a los 10 segundos. La concentración de la hemoglobina oxigenada comienza a aumentar poco después del comienzo del estímulo neuronal, alcanzando su pico máximo a los 5-6 segundos y descendiendo posteriormente hasta su nivel mínimo a los 10 segundos.

El incremento de FSC local normalmente es desproporcionado a las necesidades metabólicas del área activada, por lo que la proporción de OHb incrementa en los vasos capilares de esta región respecto al resto del cerebro. Además la extensión espacial del incremento de OHb también es mayor que la correspondiente a la zona cerebral activada. En ocasiones este cambio puede persistir durante cierto tiempo tras finalizar la actividad. (7)

La variación de la concentración de oxígeno se realiza mediante el cálculo del incremento relativo del FSC y de la tasa metabólica de glucosa en el área activada (CMRglu), así como la relación entre ambos parámetros. En un estudio publicado en 2008 por Gur et al. se describió la existencia de regiones con un balance basal mayor de FSC/CMRglu (es decir, hiperperfundidas, como los ganglios basales, el tálamo, o el córtex cingular) y áreas con un balance menor de FSC/CMRglu (hipoperfundidas, como algunas áreas corticales responsables de procesos cognitivos complejos); este hallazgo se justifica porque hay áreas cerebrales que precisan realizar acciones rápidas fundamentales para la supervivencia. Estos resultados demuestran que la función de una región implica una serie de necesidades metabólicas y vasculares, lo que explica una mayor sensibilidad a la isquemia de determinadas áreas cerebrales. La tasa de CMRO₂ (consumo medio de oxígeno) corrobora estos hallazgos. (7)

Cambios de la señal en imágenes T2 secundarios a la activación neuronal

El cambio observado en la intensidad de señal en imágenes T2-eco de gradiente ligado a la actividad cerebral se conoce como respuesta hemodinámica BOLD (RH BOLD). El aumento de la tasa de activación neuronal debe incrementar la amplitud de la RH BOLD, mientras que el aumento de la duración de la actividad neuronal debe

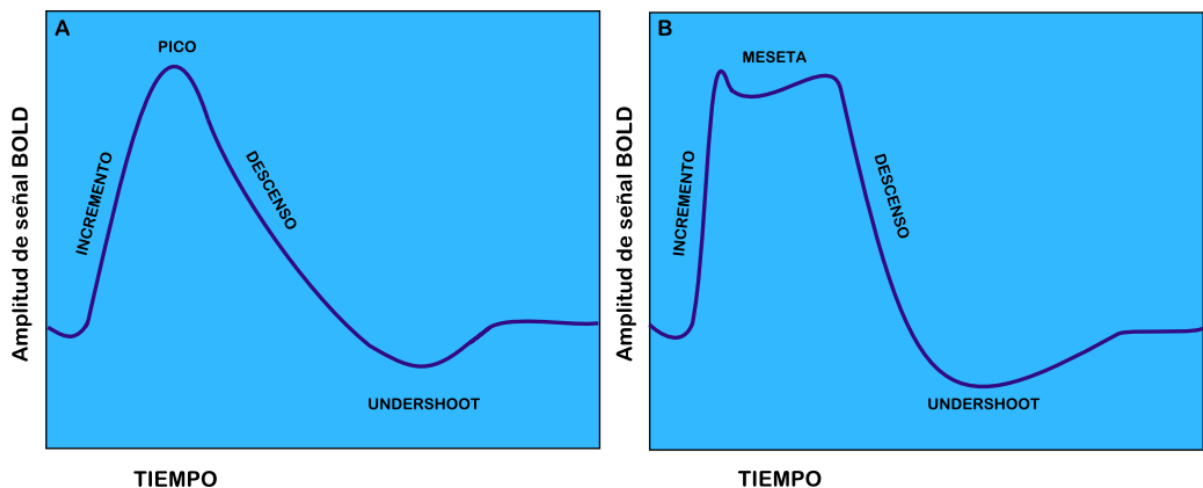
incrementar el tiempo de duración de la RH BOLD. En ocasiones es complicado establecer una relación temporal entre la activación neuronal y el cambio de señal registrado en RMf; tras un estímulo determinado, se produce una activación neuronal con un retraso de milisegundos desde la recepción del estímulo, mientras que los primeros cambios hemodinámicos no se observan hasta pasados 1-2 segundos como ya se explicó anteriormente. Este retraso inevitablemente limita la resolución temporal de la RMf en cuanto a correlación con la activación neuronal. (7)

La RH BOLD depende del consumo de oxígeno pero también depende de los cambios que se producen en el FSC y del VSC ya que estos factores afectan a la señal BOLD en sí misma al tener influencia directa en la concentración de oxígeno y por lo tanto en la intensidad de señal BOLD. (7)

La respuesta hemodinámica BOLD tras el comienzo de la activación neuronal puede resumirse en una serie de fases consecutivas cuando se analiza un voxel del tejido activado: (7)

1. Discreta bajada de señal producida por un incremento transitorio de la concentración de DHb secundario al aumento del metabolismo local. Esta fase dura 1-2 segundos.
2. Tras un corto periodo de latencia, se produce como respuesta fisiológica un aumento del FSC y del VSC que se traduce en un incremento en la concentración de OHb, todo ello secundario a las demandas metabólicas de la región activada. Esto produce un aumento en la intensidad de señal que ocurre aproximadamente a los 2 segundos tras el comienzo de la actividad, alcanzando un valor máximo a los 5 segundos.

3. Si la actividad se mantiene, se produce una fase de meseta de una intensidad discretamente menor que la del pico máximo.
4. Cuando la actividad neuronal cesa, se produce un descenso en la señal BOLD llegando a valores inferiores a la línea de base; durante un breve intervalo de tiempo, la señal se mantiene bajo la línea basal. Este efecto se conoce como “undershoot” postestímulo y se justifica por diversos procesos fisiológicos y metabólicos (como el “modelo de balón” de Buxton: se produce una expansión del sistema venoso secundario a un mecanismo que pretende incrementar el VSC mediante el aumento de la entrada de sangre a la red capilar y la disminución de su salida; esto genera un acúmulo de sangre desoxigenada que se traduce en una disminución de la intensidad de señal).



Gráfica 2.2. Respuesta hemodinámica BOLD ante un estímulo único de corta duración (A) y ante un estímulo mantenido (B).

Linealidad de la respuesta hemodinámica BOLD

La relación entre la señal BOLD y la actividad neuronal se ha estudiado en varios trabajos. Cuando se producen estímulos visuales únicos o repetidos, por ejemplo, se aprecia un tipo de respuesta lineal de la señal BOLD respecto al estímulo; las respuestas BOLD también se asemejan a una función lineal en activaciones de duración de varios segundos con escasa extensión espacial. En cambio se han observado funciones no lineales en activaciones de corta duración y en activaciones con corto intervalo entre estímulos. (7, 44)

Cuando se producen dos estímulos de forma sucesiva, pueden observarse diferentes tipos de respuesta (3):

- A. Al repetirse el estímulo se produce una respuesta idéntica a la anterior. Las respuestas se pueden superponer, generando una señal equivalente a la suma de las dos respuestas. Esta respuesta se conoce como sistema lineal.
- B. Si el estímulo se repite muy pronto, la respuesta combinada puede ser menor que la suma de las dos respuestas. Esta reducción en la respuesta se conoce como efecto refractario BOLD. Es importante considerarlo en el diseño de estudios, ya que puede afectar al resultado obtenido durante la activación neuronal.

2.4.2. Planificación y diseño de estudios de RMf.

Antes de comenzar un estudio de RMf, es preciso analizar cuidadosamente la hipótesis que se quiere demostrar. Una vez se plantea la misma, se debe considerar qué variable independiente se puede manipular con objeto de producir los cambios que plantea la hipótesis; estos cambios serán registrables en una variable dependiente si la

hipótesis es válida (H1). En caso de que no pueda probarse, se considerará que H1 es falsa y por lo tanto se aceptará la hipótesis nula (H0). (7)

Básicamente, las hipótesis pueden ir dirigidas a demostrar activación hemodinámica en el cerebro, a responder preguntas sobre actividad neuronal específica ligada a una función o bien a demostrar procesos psicológicos como la atención, memoria, etc. Normalmente las hipótesis psicológicas suelen ser las más complejas de diseñar, aunque los resultados pueden ser extremadamente interesantes y útiles. El problema fundamental es que la mayoría de procesos neuronales no se definen de forma aislada, sino que forman parte de redes funcionales. (7)

Los estudios de RMf, a excepción de los trabajos de Resting State, consisten en la realización de una tarea funcional cerebral o en la exposición a un estímulo con objeto de activar las áreas funcionales relacionadas con el evento/tarea. El planteamiento de la hipótesis (H1) es que existe un cambio en los datos registrados en la RMf cuando se realiza una tarea o se produce un estímulo respecto a un estado de reposo; el no cumplimiento de la hipótesis concluiría como resultado la validación de la hipótesis nula. (7)

Antes de comenzar un estudio, es necesario seguir unas reglas básicas sobre el diseño experimental: (7)

- Se debe realizar el proceso que se quiere estudiar. Para ello es necesario preguntarse “¿Qué tarea debe realizar el sujeto? ¿A qué estímulo se debe exponer?”

- Se deben recoger tantos datos en el estudio de RM como sea posible. Esto aumenta la posibilidad de obtener resultados útiles y disminuye el riesgo de realizar interpretaciones erróneas.
- Se deben recoger datos de tantos sujetos como sea posible. Este punto es especialmente importante en trabajos que pretendan realizar comparaciones entre sujetos, ya que refuerza los datos estadísticos al emplear una mayor población de estudio.
- Elegir adecuadamente cómo se debe producir el estímulo/tarea, el tiempo en el que debe realizarse y en qué condiciones.
- Planificar el estímulo/tarea de forma sucesiva para que los procesos evocados no se superpongan entre ellos.
- Obtener datos sobre la capacidad de realizar la tarea por parte del sujeto con procedimientos diferentes a la RMf (test neurocognitivos, procedimientos de neurofisiología, etc) siempre que sea posible, de forma que se obtengan datos que permitan reforzar la hipótesis.

El diseño de un estudio de RMf debe ser preciso y cuidadoso, ya que se deben tener en cuenta una serie de factores intrínsecos a la técnica: los cambios de intensidad de señal son muy discretos y se producen con un cierto tiempo de retraso ya que, como se describió en el apartado de física y fisiología de la RMf, el pico de concentración de OHb en los capilares de la zona activada se produce varios segundos después del comienzo de la actividad. Además es necesario realizar un estudio minucioso de la función que se pretende estudiar, así como de la tarea que el sujeto debe realizar durante el estudio o el estímulo al que se le expone y cuyo objetivo es generar una activación cerebral específica (esta tarea es también conocida como paradigma). (44)

El paradigma empleado puede ser motor, sensitivo, perceptivo o cognitivo. La ejecución del paradigma tiene como objetivo aumentar el metabolismo local de la zona responsable de dicha tarea, lo que repercute en un aumento del flujo sanguíneo local y por lo tanto en un incremento relativo de la concentración de oxígeno en el área activada. (10, 45)

Existen ciertos detalles técnicos y de diseño que deben ser tenidos en cuenta durante el desarrollo del estudio y su procesado:

- Como se comentó anteriormente, el cambio producido en la vascularización cerebral tras comenzar una tarea ocurre a los 2 segundos del comienzo de la actividad neuronal y llega a su punto máximo tras 5-7 segundos; esto hace que la producción de cambios en imagen funcional en condiciones óptimas sea más lenta que la actividad neuronal real.
- No existen métodos fiables en RMf para medir de forma absoluta la actividad cerebral, ya que se miden cambios en la susceptibilidad magnética debidos a cambios en el flujo sanguíneo. Por este motivo, para el estudio del flujo mediante RMf se requieren al menos dos estudios: uno experimental para el análisis de la tarea determinada y otro de control (actividad basal). Las diferencias entre ambos estudios aportan datos relativos sobre la actividad neuronal; además los resultados dependen del tipo de tarea que se pretende estudiar (en función de si existen pequeñas diferencias en la dificultad de la tarea, del tipo de respuesta y de la estrategia de estudio se puede modificar la magnitud, la extensión espacial e incluso la localización de las zonas de activación cerebral).

Habitualmente, el paradigma incluye un estado activo (de tarea) y otro de control (de reposo, sin realizar una tarea o bien realizando ciertos tipos de tarea para que la información obtenida en este periodo se pueda emplear como línea basal de actividad cerebral). El estado de control más simple consiste en solicitar al paciente que no piense en nada, pese a lo cual se puede obtener una cierta activación (estado de alerta, activación sensitiva, etc.). (7, 45)

Existen tres tipos básicos de paradigmas: los que se realizan en “bloque” de activación (realizando la tarea durante un tiempo), los paradigmas que se emplean como “evento” de forma aislada y por último también existen diseños de tipo mixto que combinan características de ambos tipos de tarea. (7, 45)

Los paradigmas en bloque consisten en realizar una actividad o un estado de control durante un tiempo determinado, en bloques consecutivos y alternativos entre estados de activación y de control; cuando se analizan estos estudios se compara el bloque de actividad con el estado basal. Los paradigmas de bloque aportan una mayor calidad estadística de los datos ya que proporcionan un buen nivel de señal, aunque son bastante restringidos ya que no permiten estudiar estímulos de corta duración, estímulos puntuales o estímulos producidos al azar y de forma imprevista. Normalmente los bloques son de 10-30 segundos de duración, tanto los estados de actividad como los de control; evidentemente la duración del bloque depende del tipo de paradigma y de la función que se desee estudiar, ya que algunas funciones producen bajas activaciones y es preciso realizar mayor número de bloques o de mayor duración. (7, 45)

Los estímulos de corta duración y los estímulos randomizados se adaptan mejor a un diseño que consista en realizar un paradigma en el que se produzca un

evento de forma aislada. Este tipo de diseños consiste en la producción de estímulos de prueba de forma individualizada como tarea básica (cada uno de ellos asociado a un estado de activación determinado), de forma aleatoria y con sucesión rápida. De esta forma se pueden estudiar estímulos que se presentan de forma inesperada, o estímulos que no pueden mantenerse en el tiempo. Son múltiples los estados que pueden evaluarse ya que este tipo de paradigma es muy flexible, aunque los datos obtenidos son estadísticamente menos robustos ya que la señal recogida para cada momento de activación es menor que en el paradigma en bloque. (7)

La elección del tipo de paradigma depende del diseño del estudio y del objetivo del experimento que se esté realizando. Cuando se pretende estudiar la activación de determinada área (es decir, se pretende localizar una función) será más útil emplear un paradigma en bloque que aporte potencia estadística al estudio, ya que no es necesaria una precisión fina de datos. (7)

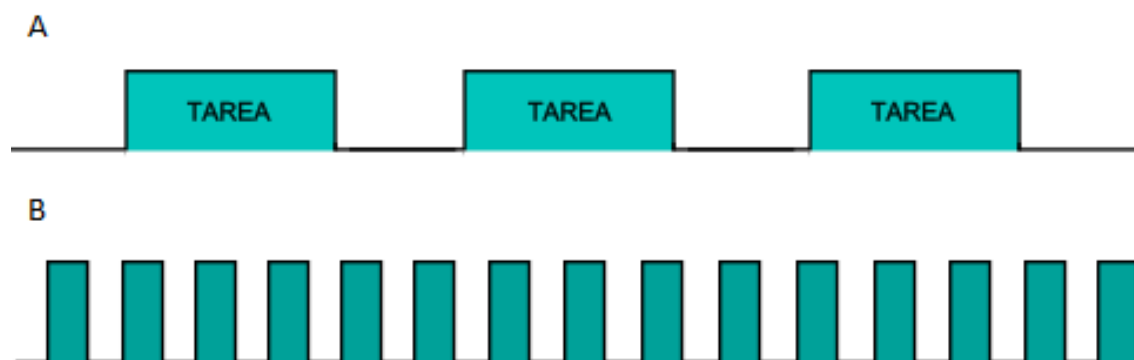


Figura 2.7. Esquema de paradigma en bloque (A) y paradigma en estímulo de corta duración (B). El paradigma en bloque se desarrolla realizando una tarea o mediante exposición a un estímulo durante un tiempo determinado, con tiempo de reposo entre diferentes bloques funcionales que se repiten de forma consecutiva. En cambio, el paradigma en estímulo de corta duración se basa en realizar una tarea o someter al sujeto a una estimulación de corta duración, repitiéndose de forma consecutiva con breves espacios de reposo.

El número necesario de sujetos en un estudio de RMf depende normalmente de la potencia del diseño y del efecto BOLD esperado. Normalmente, cuanto más compleja es la tarea a estudiar suele ser necesario un mayor número de participantes. (7)

2.4.3. Estudio de RMf: equipo y secuencias.

El objetivo de los estudios de RMf es identificar los cambios fisiológicos producidos en el cerebro durante una tarea. Para ello, es necesario registrar los cambios que se producen a lo largo del tiempo para poder valorar si el experimento presenta efectos funcionales registrables. (7)

Los datos de la RMf se registran en series temporales sucesivas con objeto de poder observar los cambios producidos a lo largo del tiempo, como el aumento o disminución de la actividad en el interior de un voxel. Es preciso mantener un nivel mínimo de ruido durante toda la adquisición para poder tener una imagen de calidad en la que se puedan diferenciar pequeños cambios en la señal BOLD sin confundirlos con fluctuaciones en la señal por causas no relacionadas con la tarea. (7)

Los estudios de RMf incluyen habitualmente un estudio anatómico y uno o más estudios funcionales (realizados en varias fases si se pretende estudiar más de una función), variando según la modalidad del diseño que precise el ensayo programado. (7)

En cada secuencia del estudio funcional se adquieren volúmenes en una serie temporal. Es importante considerar que la señal global de RMf se encuentra elevada en las primeras adquisiciones de volúmenes ya que la magnetización neta no ha alcanzado aún un estado estacionario, por lo que se desechan para la obtención de resultados. (7)

Cada volumen contiene una serie de cortes; el número de cortes depende de si es necesario obtener imagen funcional de todo el cerebro o de si el estudio se restringe a determinada área. Cada corte se adquiere en un tiempo diferente, pero cada voxel de cada corte se adquiere a la vez. En total, se obtienen cortes que contienen miles de vóxeles; en global forman una imagen de la región estudiada del cerebro. (7)

La imagen final se obtiene mediante la aplicación de transformadas de Fourier (sobre los datos crudos recogidos en el espacio K), motivo por el cual la matriz de cada corte queda descrita por la fórmula $2^n \times 2^n$. Los datos globales que se obtienen en un estudio de RMf forman una matriz de cuatro dimensiones (X x Y x Z x tiempo). (7)

Esta imagen funcional es de baja resolución, no permitiendo analizar la localización anatómica exacta del área de activación. Por ello es necesario realizar una fusión con la imagen anatómica (extraída de la secuencia potenciada en T1), lo que posibilita localizar de forma más exacta el área cerebral donde se representa la activación funcional estudiada. (7)

Habitualmente la duración global de un estudio de RMf es de 1-2 horas en una sesión única; en ocasiones es necesario realizar varias sesiones porque el diseño lo requiera (pruebas cognitivas complejas, efecto de sustancias a largo plazo, etc). (7)

Secuencias de RMf

Existen diferentes secuencias con las que es posible detectar las diferencias en el campo magnético producidas durante la actividad neuronal por el cambio en el flujo sanguíneo local y en la concentración de OHb. En la mayoría de estudios de RMf se emplean secuencias eco de gradiente (GE), ya que el cambio de señal que se produce en respuesta a las variaciones del nivel de oxígeno en sangre es mucho mayor que en las

secuencias eco de espín (SE). La decisión sobre qué secuencia escoger depende de múltiples factores como el hardware disponible para el estudio, la resolución temporoespacial necesaria o el área cerebral que se está estudiando. La secuencia más empleada es la secuencia echo planar imaging (EPI) debido a su rapidez de adquisición; es la secuencia empleada en los estudios funcionales que se presentan en este trabajo. También existen otras secuencias como FLASH, Spiral o PRESTO. (45)

El uso de la secuencia EPI en estudios funcionales está muy extendido por su gran velocidad de adquisición de imágenes, permitiendo estudiar una gran cantidad de volumen cerebral en muy poco tiempo. Esto permite mejorar la resolución temporal en el estudio del efecto BOLD, que como ya se comentó es normalmente baja porque las modificaciones en la concentración de OHb no son efectivas hasta pasados unos segundos desde el inicio de la activación cerebral. (45)

La secuencia EPI es capaz de muestrear todos los datos crudos en el espacio K tras una única estimulación por radiofrecuencia del corte que se está estudiando. Normalmente se requieren unos 50 ms para obtener la información de un corte con una baja resolución espacial, aunque esto se puede mejorar realizando múltiples emisiones de radiofrecuencia sobre el mismo corte (lo que incrementa el tiempo de exploración consecuentemente). (45)

El gran inconveniente de la secuencia EPI, aparte de la baja resolución espacial, es que es extremadamente sensible a muchos artefactos siendo los más importantes la distorsión geométrica no lineal (lo que produce una representación errónea de la localización de los píxeles, especialmente en zonas con baja homogeneidad del campo magnético como es el caso de las regiones temporales y

frontales donde existen distorsiones secundarias a procesos de susceptibilidad magnética por la interfase con el hueso), y el fenómeno de Nyquist (por la presencia de imperfecciones del hardware se produce una imagen por reconstrucción lineal de los datos en el espacio K, en vez de realizarse de forma espiral, produciéndose una imagen “fantasma”). (7, 45)

Equipo de RM

El equipo para realizar estudios de RMf es el mismo que se emplea para los estudios de resonancia habituales; no precisa de una instalación especial, exceptuando algunos sistemas necesarios para realizar ciertos tipos de estimulación o de tarea: exposición de imágenes, emisión de estímulos acústicos, etc.

Como ya se comentó en epígrafes anteriores, la señal BOLD depende de la intensidad del campo magnético empleado. Es por ello que en campos mayores la señal obtenida será mayor, aportando más información.

La mayoría de resonancias empleadas en estudios funcionales son de 3T, aunque en centros de investigación específicos se emplean campos mayores.

2.4.4. Procesado y análisis de datos de RMf

El procesado de los datos obtenidos en los estudios de RMf es fundamental para conseguir obtener información clínica útil. No es posible realizar un análisis de los datos obtenidos sin realizar previamente el procesado de los mismos ya que los cambios de intensidad de señal que se producen en los estudios de RMf son muy sutiles e imperceptibles al ojo humano. (7)

Además es preciso realizar un preprocesado, ya que los cambios de señal secundarios al efecto BOLD son de escasa intensidad respecto a otras causas de variabilidad temporal y espacial de la señal: se debe estudiar el ruido producido por fuentes no relacionadas con la tarea de activación para compensarlo y minimizarlo empleando determinados algoritmos específicos, así como realizar correcciones sobre las imágenes “crudas”, es decir, las imágenes de adquisición. Este preprocesado se considera de forma independiente al procesado para el análisis de datos de RMf, ya que se realiza previo a éste y además se emplea en todos los estudios siguiendo una metodología similar independientemente del tipo de diseño que se esté aplicando. (7)

Señal y ruido

Los estudios de RMf pretenden mostrar la intensidad de señal por voxel de cerebro y los cambios que se producen en ésta a lo largo del tiempo. Esta intensidad de señal se debe a los cambios producidos en la magnetización por un estímulo neuronal, aunque también a una serie de fluctuaciones debidas a factores independientes de la tarea y que producen variabilidad de los datos de RMf: fluctuaciones secundarias a la energía térmica que se origina en el tejido del paciente estudiado y fluctuaciones secundarias al hardware del equipo de RM. Estas fuentes de variabilidad de señal deben tenerse en cuenta, ya que producen ruido. (7)

Es preciso poder estudiar el ruido de la imagen para establecer si ésta posee señal útil suficiente para ser analizada y si el equipo proporciona una calidad aceptable. El ruido térmico se distribuye de forma uniforme en la imagen obtenida, por lo que se puede usar para obtener una relación entre la señal efectiva y el ruido conocido como “ratio entre señal cruda y ruido” (RSR). El ratio se calcula mediante un cociente entre la

intensidad de la imagen en un área de interés (un área activada, con lo cual la señal que se obtiene es útil y es la señal real) y la intensidad de la imagen en una región externa al área de interés (es decir, una zona en la que exclusivamente exista ruido y no exista activación ligada a una tarea, con lo cual la señal obtenida en ella es exclusivamente ruido). El RSR es muy útil para estudiar la calidad de un equipo de RM; se puede maximizar empleando detectores más eficientes y blindando mejor los equipos frente a interferencias externas. (7)

Existen diversas fuentes de ruido en RMf: ruido térmico intrínseco debido al equipo de RM y al sujeto (secundario al movimiento de electrones relacionados con el calor, aumenta con la temperatura del sistema; es independiente de la localización espacial del voxel analizado y varía de forma arbitraria con el tiempo, aunque su efecto depende de la amplitud de señal global del voxel ya que es un efecto aditivo); ruido asociado a imperfecciones en el equipo de RM (la mayoría se deben a inhomogeneidades del campo, inestabilidad de los campos de gradiente, o alteraciones en los coils transmisores y receptores de radiofrecuencia); artefactos debidos al movimiento de la cabeza, al latido cardiaco y a otros procesos fisiológicos (es la fuente fundamental de variabilidad en los estudios de RMf, siendo especialmente llamativo cuando se emplean campos de alta intensidad); variabilidad en la actividad neuronal en relación con procesos no asociados a la tarea en activo (mientras el sujeto está realizando la tarea en cuestión según el diseño del estudio puede presentar otras activaciones no asociadas con la misma: activación auditiva por estímulo sonoro en relación con los gradientes del equipo de RM, estímulos visuales al abrir los ojos dentro del equipo, o, por ejemplo, si realiza una actividad cognitiva como reflexión o ideación; todas estas activaciones pueden producir efecto BOLD y por lo tanto registrarse en el

estudio de RMf); y variabilidad cognitiva y del comportamiento a la hora de realizar una tarea (cada sujeto responde de cierta forma ante una tarea lo cual tiene importantes efectos en la amplitud y duración de la respuesta BOLD: a mayor dificultad de la tarea, mayor variabilidad de respuesta. Esta variabilidad se puede estudiar mediante el tiempo de reacción, que es el tiempo que se tarda en generar una respuesta tras producirse un estímulo, y la variabilidad inter e intrasujeto del tiempo de reacción). (7)

Preprocesado

Cada una de las fuentes de ruido descritas anteriormente precisan una serie de acciones o de algoritmos para corregir la señal no útil; algunos de estos procesos son complejos y su descripción minuciosa excede el propósito de este trabajo (se suelen emplear sistemas de software automatizados, así como métodos físicos, de sujeción para evitar movimientos, etc). Estas correcciones de la señal obtenida se incluyen en la etapa de preprocesado de los estudios de RMf. (7)

El preprocesado consiste en una serie de procedimientos por ordenador sobre los datos obtenidos en los estudios de RMf, que se realizan posteriormente a la reconstrucción de la imagen de RM y previo al análisis estadístico. Habitualmente se emplean siempre los mismos algoritmos, independientemente del diseño experimental empleado en el estudio. Mediante el preprocesado es posible eliminar los datos debidos a variabilidad no útil y preparar los datos finales para realizar el análisis estadístico mejorando la resolución funcional en estudios de RMf. (3)

Es fundamental emplear test que aseguren la calidad del preprocesado, a fin de identificar datos no útiles en los estudios de RMf que sea necesario corregir. Para ello se

realizan calibrados del sistema empleando phantomas y otros métodos de valoración del ruido y del ratio señal/ruido. (7)

Procesado

Una vez corregidas las fuentes de ruido, se obtiene una imagen con datos útiles pero que es preciso tratar para poder obtener la información funcional. Esta etapa es conocida como procesado y requiere de diversos pasos. (7)

Básicamente, es necesario realizar un proceso de corrección y normalización funcional y estructural. (7)

Las imágenes funcionales habitualmente presentan una escasa resolución espacial y un bajo contraste anatómico; por este motivo, para realizar una buena localización anatómica de las áreas de activación registradas en el estudio funcional, es preciso realizar algoritmos de corrección que permitan fusionar el estudio funcional con el estudio anatómico de alta resolución (secuencia T1). Mediante este procedimiento se mejora la localización topográfica de la activación cerebral secundaria a la realización de una tarea. (7)

Si se requiere realizar un estudio comparativo entre sujetos, como suele ocurrir en ensayos experimentales de RMf, es preciso además realizar un proceso de normalización que permita comparar cerebros de individuos diferentes. Cada persona presenta un tamaño y volumen cerebral, una disposición de la arquitectura y de la orientación y morfología de los giros; por este motivo es necesario realizar la normalización que consiste en transformar las imágenes de tal forma que todos los estudios realizados a una serie de pacientes presenten una forma y tamaño similar. Así

se suprime la variabilidad debida a la anatomía de cada sujeto y las áreas de activación son comparables entre los diferentes estudios. (7)

La normalización además permite realizar una localización estereotáctica por coordenadas de las zonas de activación, ya que se realiza sobre una serie de ejes y plantillas estandarizadas. Esto mejora la comparación entre diferentes estudios de las zonas de activación, ya que permite identificar de forma más exacta un área en el espacio. Los modelos de localización estereotáctica más empleados son: el espacio de Talairach (marco estereotámico creado a partir de medidas obtenidas en un único cerebro de una mujer de edad avanzada; el origen de coordenadas se encuentra a nivel de la comisura anterior y los ejes X e Y quedan descritos por un plano que une comisura anterior y posterior; el atlas de Talairach ha sido muy usado en neurociencia, aunque el hecho de estar basado en un único cerebro para su elaboración hace que sea un modelo escasamente representativo de la población general y por lo tanto su utilidad es limitada) y el espacio del Montreal Neurological Institute (también conocido como plantilla del MNI, elaborada con RM de 300 sujetos, y que emplea un sistema de coordenadas ajustado al atlas de Talairach; el uso de esta plantilla está muy extendido actualmente). (7)

Cuando se procesa un estudio para normalizarlo a una plantilla, es necesario emplear diversos algoritmos que permitan conocer el tamaño y los rasgos anatómicos más evidentes del cerebro para posteriormente deformarlo y adaptarlo a la plantilla base. Además existen algoritmos que requieren la identificación de ciertas marcas anatómicas cerebrales ya sea de forma automática o por el operador, lo que permite centrar correctamente las imágenes. (7)

Análisis de los datos

Es importante distinguir entre análisis de un voxel y análisis de una región anatómica de interés (ROI). En el análisis del voxel, se procede a valorar mediante test estadísticos si los datos obtenidos tienen significación estadística para la hipótesis planteada en el diseño; este análisis se realiza en la mayoría de estudios de RMf. En los análisis de ROI se pretende realizar una subdivisión de regiones cerebrales para analizar su significación estadística de forma individual, pudiendo de esta forma estudiar la función de regiones cerebrales bien definidas; esto conlleva de forma inevitable a la pérdida de especificidad espacial. (7)

2.4.5. Evolución y desarrollo de la RMf.

El desarrollo de la técnica de RMf fue el resultado progresivo de una serie de investigaciones independientes que permitieron disponer del conocimiento, equipo y sistemas necesarios para su aplicación. (7)

Los hallazgos de Pauling y Coryell respecto a la naturaleza paramagnética de la DHb fueron fundamentales como base física para desarrollar la técnica de RMf empleada actualmente. Anteriormente, en 1845, Michael Faraday había constatado las propiedades paramagnéticas de la sangre seca tras lo cual anotó en una de sus libretas que debía estudiar el comportamiento con sangre fresca, experimento que nunca realizó; fueron Pauling y Coryell los que constataron las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina en función de si estaba o no ligada a oxígeno. (7)

A comienzos de la década de los 80s, George Radda realizó un estudio en la Universidad de Oxford en el que pudo analizar cambios en la oxigenación sanguínea con un equipo de RM y, de forma secundaria, cambios en la actividad neuronal.

Posteriormente, un trabajo publicado en 1982 por Thulborn y sus colaboradores demostraba la alteración en el vector de magnetización en función del grado de oxigenación de una muestra de sangre. Tuvieron que pasar otros diez años tras este descubrimiento para que se comenzaran a publicar estudios sobre RMf. (7, 45)

A comienzos de los años 90s, varios laboratorios y centros de investigación comenzaron a realizar estudios funcionales con RM. Algunos proyectos se basaron en la administración de contraste exógeno (Gadolinio-DTPA) con el objetivo de valorar cambios en el volumen sanguíneo cerebral asociados a determinada actividad neuronal; de hecho, la primera RMf fue realizada en 1991 por Belliveau en el Massachussets General Hospital usando contraste exógeno. Como se describió en apartados anteriores, Seiji Ogawa (AT&T Bell Laboratories) realizó estudios con animales demostrando las alteraciones del campo magnético producidas en torno a vasos sanguíneos con alta concentración de DHb, siendo el primero en demostrar la sensibilidad de la RMf para detectar cambios en el nivel de oxigenación de la sangre en vivo. Ogawa fue el primer investigador en postular la utilidad del efecto BOLD en el análisis de la función cerebral tras la activación producida por un estímulo neuronal. Actualmente la RMf convencional más extendida se realiza sin contraste, basándose en el efecto BOLD. (7, 45)

El crecimiento posterior de la RMf fue rápido, gracias a la mejora en el hardware que permitía reducir los tiempos de estudio y a la innovación en las secuencias empleadas. Además, la ampliación de las aplicaciones clínicas de la RM facilitó la instalación de equipos con software específico para estudios funcionales. (7)

El primer estudio de RMf en humanos basado en efecto BOLD fue publicado por Kwong et al. empleando secuencias EPI en una resonancia de 1.5 T; el propósito del mismo fue evaluar la activación del córtex visual. (7)

Las primeras RMf empleaban estímulos de larga duración, hasta que en 1992 Blamire et al. publicaron un estudio basado en la respuesta a un estímulo visual individual empleando secuencias EPI en una resonancia de 2.1 T. En este trabajo se evidenció el retraso existente entre el comienzo del estímulo y los cambios registrados en RM debidos al efecto BOLD, siendo la primera vez que se estudiaba el proceso de respuesta hemodinámica BOLD por estímulo único. (7)

Actualmente, los equipos que se emplean en estudios de RMf tienen campos magnéticos similares a los empleados hace 15 años y las secuencias empleadas también son muy similares. Lo que ha supuesto una mejora significativa es el acortamiento del tiempo de exploración y la utilización de métodos de procesado de imagen que permiten corregir pequeños movimientos, diferencias fisiológicas entre individuos y la presencia de ciertos artefactos. (7)

2.4.6. Aplicaciones de la RMf.

Desde que se publicaron los primeros estudios de RMf basados en el efecto BOLD, la técnica de resonancia funcional ha mejorado drásticamente permitiendo ampliar las aplicaciones de esta técnica tanto en la investigación como en la práctica clínica.

- Planificación prequirúrgica: se emplea en estudios prequirúrgicos de lesiones neoplásicas, malformaciones vasculares o en cirugía de epilepsia

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

con objeto de estudiar la funcionalidad del área que se pretende reseñar. Es una de las principales aplicaciones clínicas.

- Estudio de áreas lesionadas en pacientes con lesiones isquémicas y traumáticas: permite predecir la funcionalidad residual y por lo tanto la posibilidad de rehabilitación.
- Mapeo de las funciones cerebrales: junto con ciertas técnicas de neurofisiología, es fundamental en la neurociencia moderna como instrumento de análisis directo de la función cerebral y de su localización topográfica en la corteza hemisférica.
- Estudios de correlación: son estudios que pretenden comparar funciones entre diferentes sujetos con el objeto de sacar conclusiones basadas en correlación.

2.5. Técnicas de volumetría: principios básicos.

Las técnicas de volumetría en neuroimagen han permitido la obtención de datos precisos sobre morfometría cerebral, aportando información valiosa en estudios sobre enfermedades degenerativas y desmielinizantes. También se ha empleado la volumetría en el análisis de la influencia genética en el desarrollo de estructuras cerebrales. (46)

Existen multitud de softwares que permiten la obtención de volúmenes cerebrales mediante técnicas manuales, automáticas y semiautomáticas. Los métodos de estereología han supuesto una revolución en el cálculo volumétrico de áreas cerebrales, ya que los métodos manuales clásicos consumen mayor tiempo del operador. A este respecto cabe destacar los trabajos de la Universidad de Aarhus, en Dinamarca, del Centro de Investigación de Análisis de Imagen de la Universidad de Liverpool, Reino Unido, o de la Unidad de Estereología de la Universidad de Santander. Los estudios de estereología se basan en algoritmos matemáticos para el cálculo de áreas de interés, existiendo un gran abanico de técnicas con diferente aplicación. (46)

En la cuantificación del volumen de una región cerebral la estructura de interés puede estar bien definida, como es el caso de la amígdala, o bien puede ser una región cerebral sin límites claramente establecidos, en cuyo caso es preciso definir las fronteras más adecuadas para realizar un cálculo fiable. El área de Broca concretamente se considera una estructura de límites relativamente mal definidos. (46, 47)

Las imágenes empleadas para realizar volumetrías deben ser de alta resolución, permitiendo así una correcta delimitación de las áreas anatómicas. Normalmente se obtienen en equipos de 1.5T o 3T; los equipos de mayor campo proporcionan una mejor

resolución y contraste entre los tejidos. La mayoría de estudios se basan en secuencias potenciadas en T1 o en T2 y rara vez en densidad protónica, y suele realizarse una adquisición volumétrica. Cada secuencia tiene una serie de ventajas: las secuencias potenciadas en T1 suelen tener un mejor contraste entre la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo, por lo que normalmente se usan en estudios morfométricos, mientras que las secuencias potenciadas en T2 suelen emplearse en la cuantificación del volumen intracraneal por el mayor contraste del líquido cefalorraquídeo con los tejidos extracraneales. Cada secuencia puede realizarse con ciertos cambios en los parámetros de adquisición con objeto de mejorar el contraste entre tejidos.(46)

Técnicas manuales

Antes de comenzar un estudio de volumetría, es preciso reorientar las imágenes en un espacio estándar. Existen múltiples softwares disponibles en el mercado que permiten realizar este procedimiento, y el espacio estándar depende del software empleado y de las necesidades del investigador; normalmente se hace un registro del estudio con una imagen estándar que se ha obtenido tras realizar una media entre numerosos sujetos.(46)

Las técnicas de volumetría manual requieren un proceso de segmentación realizado por el investigador. Para ello es preciso considerar qué estructuras anatómicas delimitan el área de interés, y es recomendable emplear visores con reconstrucción multiplanar que permitan la visualización completa de la estructura. (46)

Existen dos métodos básicos para realizar una cuantificación manual del volumen de una región cerebral: estereología por conjunción (mediante unión de puntos) y los métodos de segmentación por trazado manual.(46, 48)

Los métodos de estereología se basan en variables geométricas y requieren la aplicación de una cuadrícula con puntos sobre la imagen de RM. La cuantificación del número de puntos que se encuentran sobre la región de interés permite el cálculo del volumen de la estructura que se está estudiando. Los principios matemáticos en los que se basa este método son válidos, aunque algunos autores son escépticos en cuanto a la precisión de los datos por una cuestión de dependencia espacial. El principal beneficio de esta técnica es el ahorro de tiempo que supone en comparación con las técnicas de segmentación manual. (46, 48-50)

Los métodos de segmentación manual requieren la realización de trazados de áreas en la zona de interés con un cursor en varias secciones hasta completar el volumen requerido. Las áreas obtenidas (entendidas como número de píxeles) en cada sección se suman y se multiplican por el espacio entre secciones, obteniendo de esta forma un volumen. Este método para el cálculo de volumen es el más empleado en la literatura, aunque es con diferencia la técnica que más tiempo requiere para su realización y exige que el operador tenga un amplio conocimiento de neuroanatomía. Se considera la técnica más fiable en volumetría y continúa siendo el gold standard. (46, 47)

Técnicas automáticas y semiautomáticas

Estas técnicas no requieren procesos de segmentación ni delimitación estructural. Normalmente las técnicas semiautomáticas emplean una serie de puntos de referencia anatómicos, que se insertan de forma manual (tras lo cual el software realiza

una segmentación automática basada en estos puntos de referencia y en cambios en la intensidad de señal de la imagen), y los métodos automáticos son completamente independientes del operador empleando en la mayoría de los casos métodos de coincidencia anatómica y geométrica con plantillas prediseñadas. (46, 51)

Como beneficios principales cabe destacar que el operador no requiere ser especialista en neuroimagen, y que el ahorro de tiempo en comparación con las técnicas manuales es considerable. Estos métodos son fundamentales en el desarrollo del voxel-based morphometry (VBM), una técnica de gran utilidad en neurociencia. (46, 52)

Los métodos automáticos requieren, además de la reorientación al espacio estándar, un proceso de normalización de la imagen. Es por ello que en ocasiones la aplicabilidad es limitada, ya que en la presencia de patología cerebral los procesos de normalización pueden deformar la imagen anatómica alterando los resultados obtenidos. (46)

3. OBJETIVOS

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

3.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la variabilidad morfológica, morfométrica y funcional del área de Broca mediante técnicas de imagen en gemelos monocigóticos respecto a un grupo control (similar en edad y nivel sociocultural), a fin de establecer una posible influencia de factores genéticos en el desarrollo y función de esta estructura cerebral.

3.2. Objetivos secundarios.

Los objetivos secundarios de este trabajo son:

1. Analizar las similitudes en los resultados de test neuropsicológicos en cuanto a fluencia verbal y cociente intelectual en gemelos monocigóticos.
2. Valorar la relación entre la fluencia verbal fonológica y semántica (determinadas por test neuropsicológicos) con el volumen del área de Broca y con la presencia de variantes anatómicas en el área de Broca en gemelos monocigóticos respecto al grupo control.
3. Correlacionar las diferencias de cociente de inteligencia verbal (determinado por test neuropsicológicos) con el volumen y con la presencia de variantes anatómicas del área de Broca en gemelos monocigóticos respecto al grupo control.
4. Analizar si existe una correlación entre la fluencia verbal fonológica y semántica (determinadas por test neuropsicológicos) y los resultados de activación funcional en gemelos monocigóticos respecto al grupo control.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

5. Valorar la existencia de correlaciones entre las diferencias de volumen, morfología y activación funcional en gemelos monocigóticos respecto al grupo control.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Para analizar la anatomía y la función del área de Broca en gemelos monocigóticos fue necesario realizar primero una selección adecuada de participantes. Posteriormente se sometió a cada sujeto a una batería de test neuropsicológicos y a una resonancia magnética cerebral con secuencias anatómicas y funcionales.

Las diferentes fases del estudio, su desarrollo y los métodos empleados en cada etapa se detallan en este apartado.

4.1. Diseño del estudio.

El diseño del estudio se resume en varias fases:

1. Selección de participantes, existiendo un grupo de gemelos monocigóticos y un grupo control.
2. Realización de un estudio de RM para la valoración morfológica y morfométrica del área de Broca, una RMf para la valoración funcional del área de Broca y un test neuropsicológico a cada uno de los sujetos. Además se realizó un test genético a cada pareja de gemelos que participaron en el estudio para confirmar que se trataban de gemelos monocigóticos.
3. Análisis e interpretación de forma separada e independiente de los diferentes test y pruebas de imagen practicados a cada sujeto.
4. Realización de un estudio estadístico de los resultados obtenidos con objeto de establecer la existencia de similitudes o diferencias estadísticamente significativas de los datos obtenidos en grupo de gemelos monocigóticos respecto a los resultados del grupo control.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

4.2. Selección de participantes.

Para la realización de este proyecto se escogieron 15 parejas de gemelos monocigóticos sanos (8 parejas de mujeres, 7 parejas de varones) de edades comprendidas entre los 18 y los 33 años.

Como grupo control se escogieron 16 varones y 14 mujeres sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 34 años. Se establecieron parejas de controles basadas en género y edad similares a las parejas de gemelos.

Tanto los participantes del grupo de gemelos como los del grupo control pertenecían a estratos socioeconómicos similares, habían cursado o estaban realizando estudios superiores y tenían una adecuada adaptación social. Como criterio de inclusión debían presentar un desarrollo psicomotor normal y no padecer enfermedades neurológicas conocidas ni otras patologías que pudiesen interferir en los resultados del estudio o en la realización de las diferentes pruebas que se practicaron.

Ninguno de los sujetos que participó en el estudio recibió compensación económica por ello. Previamente a la inclusión en el ensayo se explicó cuál era el objetivo del estudio, qué procedimientos se iban a realizar, las etapas y la duración de cada una de ellas y se solicitó a todos los participantes un consentimiento informado para autorizar a la Universidad de Málaga a emplear la información y los datos obtenidos durante los diferentes procedimientos.

Todos los sujetos participaron de forma voluntaria en el estudio, explicándoles que podían revocar su consentimiento de participación en cualquier etapa del mismo.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

4.3. Análisis genético.

El grupo de gemelos se sometió a un estudio genético para confirmar que todos los casos incluidos correspondían a gemelos monocigóticos. Todos los participantes afirmaban por su historial obstétrico que se trataban de gemelos univitelinos.

El estudio se realizó en el Departamento de Genética de la Universidad de Málaga, siendo el responsable del mismo el Dr. Armando Reyes. Todos los gemelos participantes firmaron un documento de consentimiento informado para proceder al análisis genético. Se tomaron muestras de la mucosa oral realizando una extracción del ADN mediante el método de “Salting Out” (descrita por Martinez et al.). Tras la purificación del ADN en cada muestra se realizaron dos reacciones genotípicas múltiples empleando el reactivo “Snapshot” (Applied Biosystems®, AB). (53)

Según los resultados obtenidos en cada caso, la probabilidad de homocigosis en todas las parejas fue del 99,9% por lo que no se excluyó a ninguna de ellas de nuestro estudio.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

4.4. Test neuropsicológicos.

En este estudio se emplearon diferentes test neuropsicológicos para analizar los siguientes parámetros:

- Dominancia manual (inventario de Edimburgo).
- Inteligencia global e inteligencia verbal y ejecutiva (test WAIS III).
- Fluencia fonológica y semántica (subapartado del Programa Integrado de Evaluación Neuropsicológica (PIEN), test Barcelona).
- Atención visual y capacidad para cambio de tarea (Trail Making Test).
- Test de Beck de depresión y test de STAI de ansiedad.

En el apéndice 1 se adjunta una copia del test utilizado en este trabajo (incluyendo los diferentes apartados que se describen a continuación). El tiempo de realización de cada test fue aproximadamente de 1 hora y 30 minutos, sin considerar el tiempo necesario para la corrección del mismo. Todas las pruebas fueron realizadas y corregidas por un único examinador para evitar variabilidad en su ejecución.

Los resultados de cada test se copiaban en una tabla de Excel para facilitar el manejo de los mismos y su exportación a SPSS previo al análisis estadístico.

A continuación se expone la utilidad y significado de cada uno de los test realizados.

4.4.1. Inventario de Edimburgo.

El objetivo de este test era determinar la dominancia manual y valorar su posible efecto sobre la actividad funcional del lenguaje en resonancia funcional.

El inventario de Edimburgo consiste en 10 ítems sobre actividades de la vida diaria (e.g. mano empleada para escribir, mano empleada para abrir una caja) que pretenden analizar la dominancia manual (puntuando cada ítem del 1 al 5, siendo 1 derecha muy preferente y 5 izquierda muy preferente). El score final se calcula sumando las puntuaciones de cada ítem, con un score mínimo de 10 (derecho dominante) y máximo de 50 (izquierdo dominante). (54, 55)

4.4.2. Test WAIS III.

El test de WAIS III es la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos. Permite evaluar la inteligencia global a partir del cociente intelectual verbal (CIV) y ejecutivo (CIE, también conocido como cociente intelectual manipulativo). Consta de múltiples ítems para valorar diferentes funciones neuropsicológicas; el siguiente esquema representa las secciones del test.

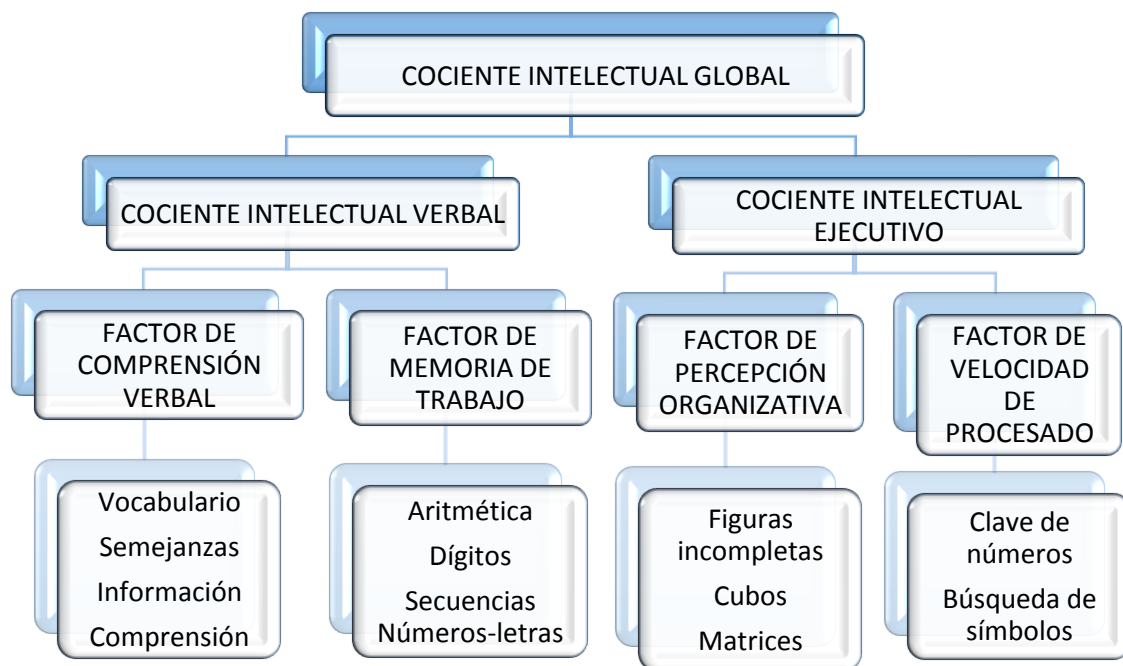


Figura 4.1. Esquema del test WAIS III.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Con objeto de facilitar el proceso de análisis y recogida de datos, escogimos sólo ciertas pruebas básicas para la valoración del CIV y del CIE incluyendo: vocabulario, semejanzas, búsqueda de símbolos, figuras incompletas, cubos y dígitos. Cada uno de estos ítems tiene instrucciones específicas en cuanto a la ejecución del test y a la corrección de los resultados.

El test proporciona puntuaciones escalares en cada prueba, que se deben transformar mediante tablas estandarizadas por edad en valores relativos. Posteriormente, se obtiene el cociente intelectual verbal (CIV) y ejecutivo (CIE) mediante el cálculo ponderado con un factor corrector y a partir de estos cocientes se puede calcular el cociente intelectual global. Las fórmulas empleadas fueron:

CIV= Factor de comprensión verbal + memoria de trabajo

*Factor de comprensión verbal= (puntuación test
vocabulario + puntuación test semejanzas) x 3/ 2*

Memoria de trabajo= puntuación test dígitos x 3

CIE= Factor de percepción organizativa + factor de
velocidad de procesado

*Factor de percepción organizativa= (puntuación test
cubos + test figuras incompletas) x 3/2*

*Factor de velocidad de procesado= puntuación test de
símbolos x 2*

El cociente intelectual global se obtenía tras sumar el CIV y CIE y ponderar el resultado obtenido con una tabla estandarizada por edad.

Cada uno de los resultados obtenidos (cociente intelectual global, CIV y CIE) se exportó a una tabla de Excel para su posterior integración en un archivo de SPSS.

4.4.3. Pruebas de fluencia fonológica y semántica. Programa Integrado de Evaluación Neuropsicológica (PIEN), test Barcelona.

El PIEN es una evaluación neuropsicológica global que considera la historia clínica del paciente, ciertos datos conductuales y neuropsicológicos y otras exploraciones complementarias. Incluye al test Barcelona, que es una herramienta neuropsicométrica para valorar cuantitativamente el estado cognitivo; evalúa la orientación, el lenguaje, la escritura, la lectura, el reconocimiento visual, la memoria y la abstracción.

En este trabajo se realizó únicamente el test de fluencia fonológica y semántica de esta batería de pruebas, que consistía en:

- Enumerar palabras que comenzaran por la letra "P" durante tres minutos (contabilizando el número de palabras durante el primer minuto dividiendo en cuartos de minuto y el resto del tiempo por minutos) para la evaluación de la fluencia fonológica.
- Enumerar nombres de animales durante un minuto (contabilizando por cuartos de minuto) para la valoración de la fluencia semántica.

Los resultados escalares se ponderaban mediante tablas estandarizadas por edad y por años de escolarización. No se contabilizaban aquellas palabras que se repetían de forma accidental. (56, 57)

Los datos relativos obtenidos se copiaron en una tabla de Excel para su posterior exportación a SPSS.

4.4.4. Trail Making Test.

El Trail Making Test es un test neuropsicológico que analiza la atención visual y la capacidad para cambio de tarea. Consiste en dos subtest, en los cuales el participante debe unir con un trazo ciertos puntos con la mayor rapidez posible sin realizar fallos; en el subtest A, se debe unir con un trazo continuo círculos con números del 1 al 25 en orden ascendente, mientras que en el subtest B se deben emparejar letras con su número ordinal correspondiente. Los errores no se contabilizaron, puesto que sólo se considera que aumentan el tiempo necesario para completar la tarea. (58)

Este test se emplea como indicador de daño cerebral, particularmente de lesiones frontales. Dado que este estudio pretende analizar una porción del giro frontal inferior, este test aportaba más datos sobre el funcionamiento del lóbulo frontal. (59)

4.4.5. Test de Beck y test de STAI.

El objetivo de realizar estos test era descartar un trastorno depresivo o un estado de ansiedad que pudiese influir en los resultados del resto del estudio.

Los ítems incluidos en estos test identifican con facilidad estados de depresión y ansiedad, y son generalizables a la población. Está ampliamente reconocida su fiabilidad, su consistencia interna y su validez, y permite clasificar la ansiedad y depresión como mínima, leve, moderada o grave. (60, 61)

Ninguno de los sujetos cumplió los criterios diagnósticos de depresión o ansiedad que requiriesen su exclusión del estudio.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

4.5. Resonancia para el estudio anatómico y funcional del área de Broca.

El estudio de RM fue realizado en la Unidad de Imagen Molecular del CIMES (Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias) de la Universidad de Málaga.

El equipo empleado fue una RM Philips 3 Teslas INTERA (Release 2.6) Plataforma 8 canales con sistema de gradientes Master. Las características técnicas del equipo son: Fuerza Máxima Real 30 mT/m (52 mT/m efectivo) y Aceleración Máxima en de 150 T/m/s (260 T/m/s efectivo). Para la realización del estudio y la obtención de imágenes se utilizó una antena SYNERGY PHASED ARRAY de cabeza de 8 elementos (SENSE HEAD 8 COIL).

Se realizaron las siguientes secuencias en cada estudio:

- T1W TFE/3D/ISOTRÓPICO en plano sagital, adquiriendo un total de 182 imágenes con un espesor de 1 mm y separación entre cortes de 0 mm, siendo el tamaño del voxel isotrópico de 1 mm³. El field of view (FOV) empleado fue de 250 mm, el tiempo de repetición (TR) de 9,9 ms y el tiempo de eco (TE) de 4,6 ms. El Flip Angle utilizado fue de 8 deg, el TFE factor 200 y la matriz de adquisición de 240/256 r. El tiempo de adquisición fue de 4 minutos y 24 segundos. Esta secuencia fue realizada para obtener imágenes anatómicas sobre las que realizar el análisis morfológico y morfométrico.
- T2W /FLAIR en plano axial, adquiriendo un total de 24 cortes (espesor de corte de 4 mm con separación entre cortes de 1 mm). El FOV empleado fue de 230 mm, el TR de 11000 ms y el TE de 125 ms con un factor turbo de 27 y un tiempo de inversión (TI) de 2800 ms. La matriz de adquisición fue de

264/512 r. El tiempo de adquisición fue de 2 min y 56 segundos. El objetivo de esta secuencia fue valorar la presencia de lesiones incidentales y de patología subyacente que pudiese descartar a posibles participantes.

- Secuencia funcional con paradigma para fluencia verbal, FFE/EPI con 80 dinámicos en proyección axial adquiriendo un total de 24 cortes (espesor de corte de 4 mm con separación entre cortes de 1 mm). El FOV empleado fue de 230 mm, el TR de 3000 ms y el TE de 35 ms con un epi factor de 79. La matriz de adquisición fue de 80/128 r. El tiempo de adquisición fue de 4 minutos y 7 segundos. El paradigma de fluencia consistió en hacer pensar en palabras que comenzaban por determinada letra (concretamente las letras A, F, M y S, que son aquellas que demuestran mayor respuesta hemodinámica). Con cada letra se realizaba un bloque de 20 dinámicos (10 en activación, 10 en reposo). La duración de cada dinámico fue de 3000 ms.

Se realizó una primera visualización de cada estudio en un visor de imágenes DICOM, Onis 2.5 (ONIS™, Digitalcore ©2009-2011). Se realizó un análisis visual de la secuencia T1W 3D y T2W FLAIR para comprobar que el estudio fuese de calidad suficiente y que no existía ninguna patología que comprometiera la participación de los sujetos.

Posteriormente se realizó el estudio morfológico, morfométrico y funcional del área de Broca mediante diferentes técnicas de imagen y de procesado. Este análisis fue ciego e independiente de los datos obtenidos en el resto del estudio.

4.5.1. Análisis morfológico del área de Broca.

Para la valoración de la anatomía del área de Broca se tomó como base la secuencia T1W 3D. La morfología de los surcos y circunvoluciones de la pars opercularis y triangularis de ambos hemisferios cerebrales se valoró mediante imágenes ortogonales visualizadas con FSLView v. 3.1 (aplicación del software FSL, creado por Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Es fundamental realizar este análisis en imágenes ortogonales para estudiar la morfología sulcal incluyendo la anatomía del interior del surco, que no se consigue mediante visualización únicamente de la superficie cortical. (19, 31, 62)

El análisis morfológico incluyó las siguientes estructuras considerando las variantes anatómicas descritas en el trabajo de Keller et al de 2007, tal como se describió en el capítulo sobre el área de Broca (19):

- Surco frontal inferior: puede ser continuo (un segmento), o discontinuo (dos segmentos como mínimo). Puede estar conectado con el surco precentral inferior mediante una conexión larga (de forma ininterrumpida), una conexión corta (con una discontinuidad en su trayecto), una conexión superficial (parece existir conexión entre ambos surcos a nivel superficial, aunque a nivel profundo se encuentran separados) o no presentar conexión. Estas variantes se analizaron como variables dicotómicas.
- Surco precentral inferior: puede ser único o doble.
- Rama ascendente anterior de la cisura de Silvio: presente o ausente.

- Rama horizontal anterior de la cisura de Silvio: presente o ausente, con origen común o separado de la rama ascendente de la cisura de Silvio.
- Surco diagonal: presente o ausente.

Los resultados obtenidos se introducían en una tabla de Excel y posteriormente se exportaban a SPSS para su análisis.

Cada estudio requirió una media de 15 minutos para su valoración, analizando de forma independiente el área de Broca izquierda y derecha.

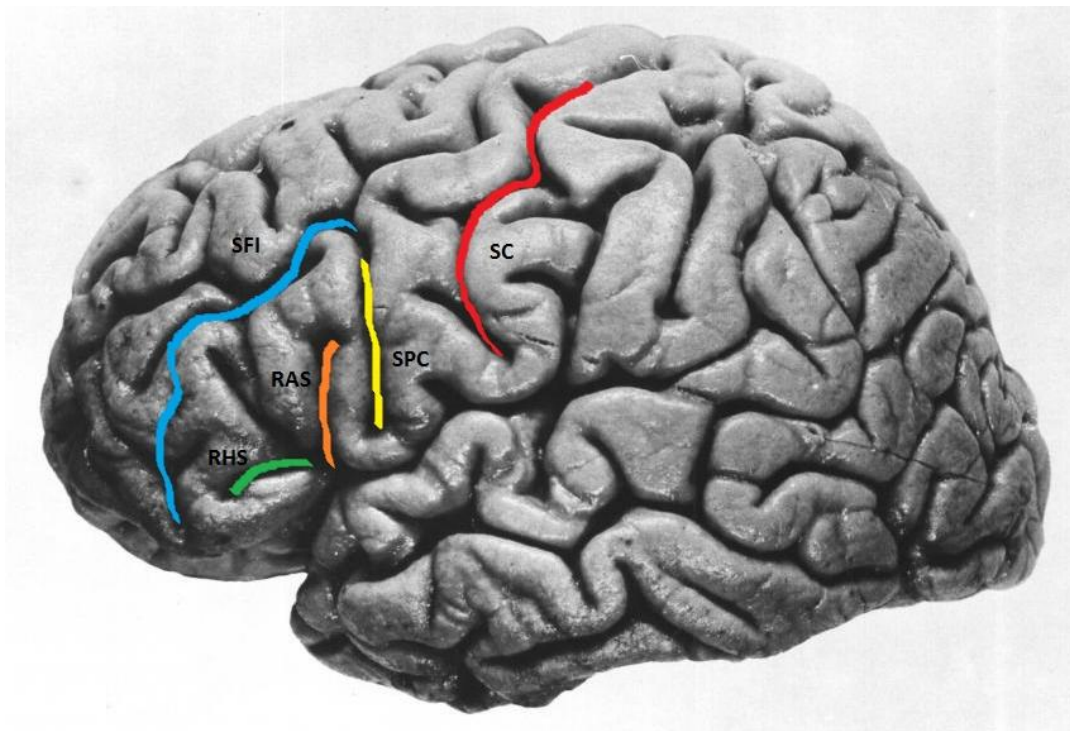


Figura 4.2. Imagen lateral de un hemisferio izquierdo obtenido en una disección anatómica en la que se representan los surcos analizados en el estudio morfológico: surco frontal inferior (SFI, azul), rama horizontal anterior de la cisura de Silvio (RHS, verde), rama ascendente anterior de la cisura de Silvio (RAS, naranja), surco precentral (SPC, amarillo). El surco central (SC, rojo) se empleó como referencia anatómica para la localización del SPC y la detección del surco diagonal cuando estaba presente, no visible en esta representación. Fuente: hemisferio izquierdo del cerebro de J. Pilsudski, imagen lateral. Imagen de dominio público.

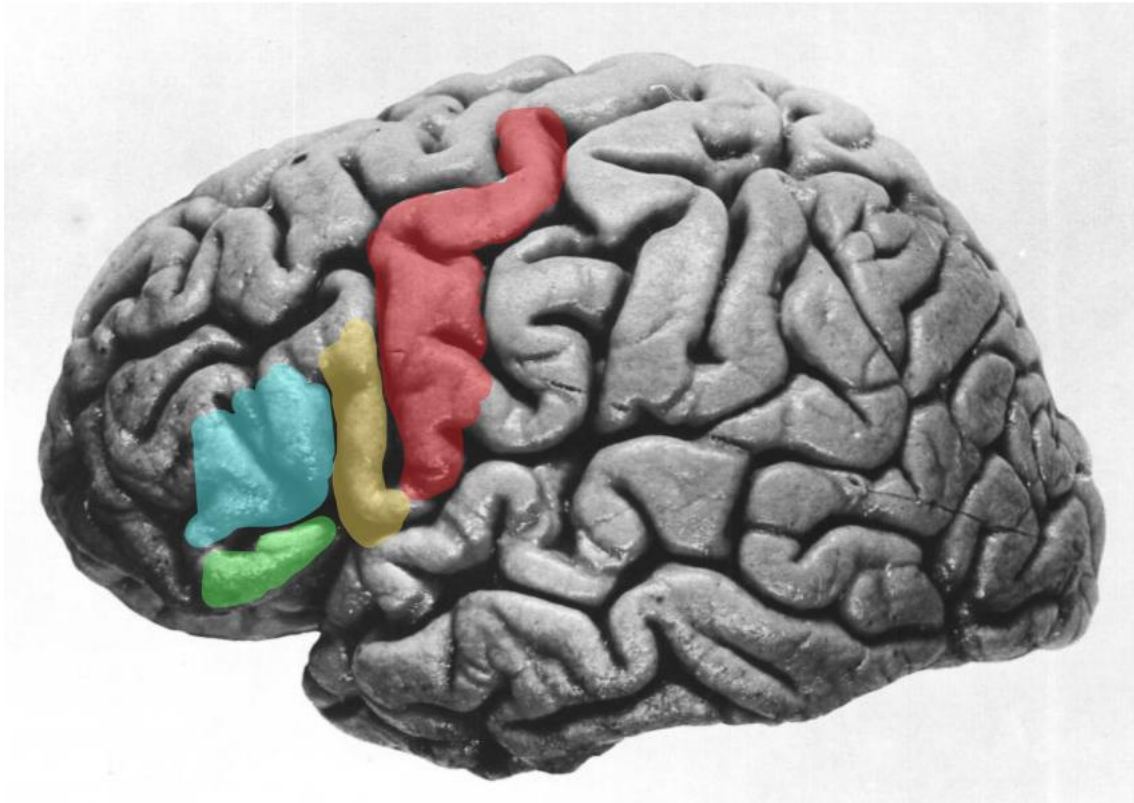


Figura 4.3. Imagen lateral de un hemisferio izquierdo obtenido en una disección anatómica en la que se representan la pars orbitalis (verde), la pars triangularis (azul), la pars opercularis (amarillo) y el giro precentral (rojo). Fuente: hemisferio izquierdo del cerebro de J. Piłsudski, imagen lateral. Imagen de dominio público.

4.5.2. Análisis morfométrico del área de Broca.

Se determinaron los volúmenes corticales del área de Broca clásica (pars opercularis y pars triangularis) de forma bilateral mediante segmentación manual en las imágenes volumétricas (T1WI 3D). Previo al análisis de las imágenes, todos los estudios anatómicos se transformaron desde formato DICOM a NiFTI para su manipulación empleando el software "dcm2nii" (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>).

Los pasos que se siguieron en el estudio volumétrico fueron los siguientes:

1. Reorientación al espacio estándar de las imágenes T1WI 3D mediante la introducción de un comando específico del software FSL en la Terminal de UNIX.

2. Segmentación mediante trazado manual de la corteza de la pars opercularis y de la pars triangularis para la creación de una imagen máscara binaria. La segmentación se realizó en el visor FSLView, utilizando imágenes ortogonales que facilitan la delimitación de estructuras (más adelante se describen las fronteras anatómicas empleadas). Las imágenes máscara obtenidas al final de la segmentación manual fueron guardadas como archivos NifTI.

3. Determinación del volumen de la imagen segmentada de la corteza insertando en la Terminal de UNIX un comando del software FSL específico para este cálculo. Los datos del volumen final obtenido mediante este comando se proporcionan en número de vóxeles y en milímetros cúbicos, considerando que cada vóxel presenta un volumen de 1 mm^3 . Sólo se utilizó para nuestro estudio el valor el volumen medido en milímetros cúbicos.

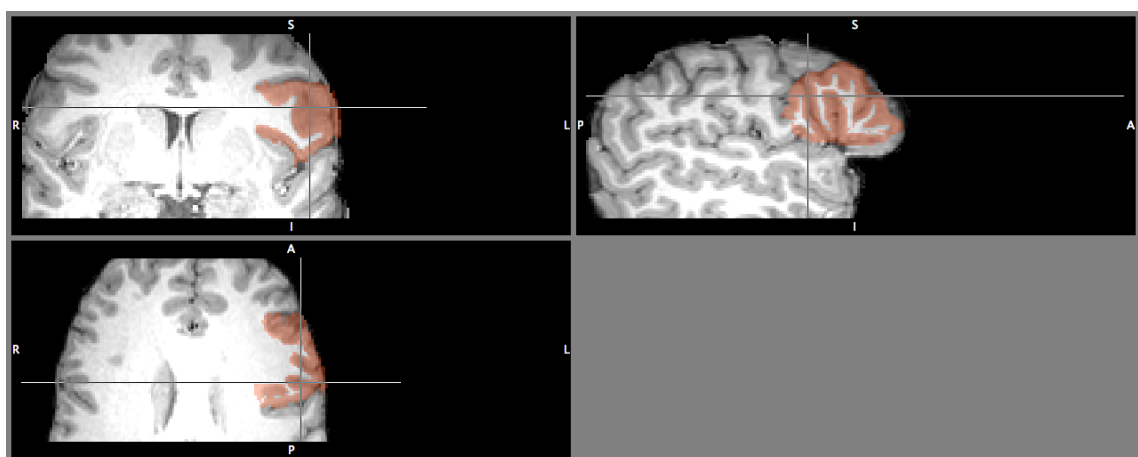


Figura 4.4. Captura de pantalla del visor FSLView durante un proceso de segmentación del área de Broca izquierda.

Cada valor volumétrico fue insertado en una tabla de Excel para su posterior exportación a un archivo de SPSS.

Límites anatómicos considerados en la segmentación manual

Es importante una valoración precisa de los límites anatómicos del área de Broca para conseguir una segmentación correcta, reproducible y comparable entre sujetos. En este trabajo nos basamos en datos de la literatura para definir los límites empleados en la segmentación manual (19):

- El límite caudal de la pars opercularis es la porción ventral del surco precentral inferior. Su límite dorsal respecto al giro frontal medio es el surco frontal inferior y el límite rostral con la pars triangularis queda establecido por la rama ascendente de la cisura de Silvio.
- La pars triangularis se separa caudalmente de la pars opercularis mediante la rama ascendente de la cisura de Silvio, dorsalmente del giro frontal medio por el surco frontal inferior y rostro-ventralmente de la pars orbitalis por la rama horizontal de la cisura de Silvio.

Este estudio no incluye subdivisiones entre la pars opercularis y triangularis, realizando una segmentación única de ambas áreas delimitadas por:

- Surco frontal inferior.
- Rama horizontal de la cisura de Silvio.
- Porción ventral del surco precentral inferior.

Se consideró la presencia de ciertas variantes anatómicas (descritas en el apartado de análisis morfológico y en el capítulo sobre el área de Broca dentro del

marco teórico de esta tesis) para valorar correctamente los límites del área de Broca en los casos complejos con presencia de surcos inconstantes.

4.5.3. Análisis de RMf con paradigma de fluencia verbal.

El análisis del paradigma de fluencia verbal se realizó en varias etapas empleando la aplicación FEAT v. 6.00 (parte del software FSL, creado por Analysis Group, FMRIB's Software Library, Oxford, UK, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). (63, 64)

Análisis de primer nivel

El análisis de primer nivel ("first-level analysis") de cada sujeto se realizó empleando siempre el mismo método para que fuese un procedimiento constante, aplicable al conjunto y reproducible.

Dado que se estudiaba un paradigma de fluencia verbal configurado con bloques de tarea y reposo, se realizó un análisis basado en el modelo general lineal (GLM) con objeto de identificar áreas de activación cerebral que siguiesen un esquema temporal similar al teórico establecido por los bloques de tarea y reposo.

De los 80 volúmenes de cada estudio funcional se descartaron los 3 primeros (se consideran imágenes de baja calidad en los que no se ha alcanzado el estado estacionario).

Los volúmenes de la secuencia funcional se registraron con una imagen estructural. Para ello, se escogió la secuencia T1WI 3D obtenida en cada participante, tras aplicarle el protocolo BET (Brain Extraction Tool, FSL, FMRIB's Software Library, Oxford, UK, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) de extracción de tejido blando y cráneo y

reorientar la secuencia al espacio del cerebro estándar MNI 152 (en secuencia T1 reconstruido en cortes de 2 mm). (65)

Dado que se obtuvieron volúmenes parciales en el estudio funcional, el registro se realizó con 6 grados de libertad (permitiendo traslaciones y rotaciones pero sin distorsión del cerebro para adaptar las imágenes EPI).

Tras el registro con la imagen estructural, se realizó una normalización con el cerebro estándar del MNI 152 en secuencia T1 reconstruido en cortes de 2 mm. Este registro se realizó con métodos no lineales y con 6 grados de libertad (nuevamente debido a que el estudio funcional era un volumen parcial). La herramienta de registro utilizada fue FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool, FSL, Oxford, UK), que aplica un protocolo automatizado dentro del software FSL; requiere previamente el registro con imagen estructural. (66-68)

Estas etapas de registro permiten extraer los datos paramétricos para su representación sobre la secuencia anatómica y sobre el cerebro estándar una vez terminado el análisis (aportando así una referencia espacial que no puede conseguirse con la secuencia EPI por la escasa resolución de la misma).

Tras realizar el registro, existe una etapa previa al análisis estadístico en la que se procesan las imágenes funcionales para prepararlas y adecuarlas a los estándares necesarios del análisis, reduciendo artefactos y ruido. Este "pre-procesado" incluyó:

1. Procedimiento BET estándar de extracción de tejidos blandos y cráneo de las imágenes funcionales.
2. Procedimiento de corrección de movimiento MCFLIRT que incorpora el software FSL de forma automatizada (en ningún caso se obtuvo una

corrección mayor de 1 mm en traslación y mayor de 0.01 radianes de rotación, por lo que se consideró que los estudios eran válidos para su análisis).

3. Filtro gaussiano de suavizado espacial de FWHM 6 mm para normalizar la distribución de la señal.
4. Filtro temporal de los datos de la secuencia funcional ("highpass temporal filtering", con técnica Gaussian-weighted least-squares straight line fitting, $\sigma=30$ s) considerando un filtro de 60 segundos; este filtro intenta suprimir todas aquellas señales artefactuales que tengan una oscilación diferente a 60 segundos, que corresponde a la suma de la duración del bloque de tarea y de reposo.

Tras realizar estos pasos, las imágenes del estudio funcional estaban preparadas para su análisis estadístico.

El diseño de la matriz del estudio configuraba bloques de 30 segundos alternando tarea y reposo, con una convolución gamma para adaptar la señal a la respuesta hemodinámica esperada y al cambio de intensidad correspondiente. El análisis estadístico por serie temporal se realizó con la aplicación FILM de FSL, con corrección local autocorrelada. No se añadió ninguna variable explicatoria, ya que sólo se pretendía analizar la señal de forma primaria sin realizar correlaciones con otras variables ni otros contrastes para F-tests.

El análisis de primer nivel se realizó por voxel. El umbral empleado fue de $Z=2.3$, con corrección para comparaciones múltiples y nivel de significación $p=0.05$. La corrección para comparaciones múltiples empleada en el análisis por voxel fue "GRF-

theory-based maximum height thresholding", un tipo de corrección menos conservadora que el método de Bonferroni.

El análisis estadístico se representaba en un mapa paramétrico filtrado con el umbral descrito. Todos los análisis de primer nivel fueron revisados para comprobar que el registro era adecuado, que la señal obtenida era congruente y que el nivel de artefacto era aceptable.

Análisis por área de interés (ROI)

Una vez realizado el análisis de primer nivel, y puesto que no era posible crear en FSL un modelo estadístico válido para realizar un análisis de segundo nivel en nuestro estudio (al no contar con parejas de gemelos dicigóticos no era posible realizar un análisis de T de Student por datos apareados de forma automatizada), se procedió a realizar una extracción de los vóxeles activados en el área de Broca izquierda y derecha para su posterior análisis estadístico por parejas (realizando contrastes entre las parejas de gemelos y entre las parejas de controles (emparejados por edad y género), a fin de estudiar si las diferencias en el análisis por ROI entre parejas de gemelos eran semejantes o diferentes a las diferencias entre controles).

Para ello se utilizó la aplicación FEATQuery de FSL (FMRIB's Software Library, Oxford, UK). Fue primero necesario diseñar una imagen máscara con el ROI requerido (en nuestro caso, el área de Broca izquierda y derecha de forma independiente) con objeto de realizar una extracción de la información de activación funcional en el área de Broca a partir de los análisis de primer nivel realizados previamente.

Esta imagen máscara se elaboró a partir del atlas cortical de Harvard-Oxford sobre un modelo de cerebro estándar (MNI 152) con el visualizador FSLView. Dentro de las herramientas de atlas disponibles en esta aplicación, se eligió el atlas de Harvard-Oxford ya que cuenta con un archivo preciso de estructuras corticales trazadas sobre el cerebro estándar. (64)

Se seleccionaron como estructuras corticales de interés la pars opercularis y la pars triangularis, que se representaron con un nivel de significación del 95% (ya que la imagen marcada por el atlas es probabilística). Esta imagen de representación del área de Broca bilateral se guardó como una máscara binaria.

Posteriormente se realizó una división de ambos hemisferios para extraer la máscara de cada lado de forma independiente y poder realizar los análisis por separado; esta separación se realizó con un comando específico en el Terminal de UNIX. Se crearon dos archivos con una máscara del área de Broca izquierda y derecha respectivamente.

Posteriormente estas imágenes máscara se insertaron en la aplicación FEATQuery, así como los archivos de análisis de primer nivel realizado por vóxel de cada participante (archivos de extensión ".gfeat"). La extracción de los datos del ROI se realizaron sobre las imágenes "threshold_stat.nii.gz" (imágenes con los resultados del análisis estadístico y con el umbral $Z=2.3$ aplicado), obteniéndose un archivo con extensión ".txt" que proporcionaba datos sobre el número de vóxeles con activación significativa, nivel de activación máxima, localización en coordenadas del MNI de la activación máxima, media de activación en ese área, etc. En este trabajo se escogieron datos sobre el número de vóxeles que mostraban activación significativa, la media de

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

activación y el nivel Z de activación máximo, así como las coordenadas en el espacio MNI que localizaban el vóxel de activación máxima. Todos estos datos se exportaron a un archivo de Excel para realizar el análisis estadístico necesario en SPSS.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

4.6 Análisis estadístico.

El análisis estadístico de cada uno de los test neuropsicológicos y de los resultados del análisis por imagen se realizó de forma independiente y ciega.

En aquellos test neuropsicológicos con puntuación escalar continua (e.g. fluencia fonológica) y en el análisis volumétrico del área de Broca, la distribución de las variables continuas se analizó mediante el test de normalidad de Shapiro- Wilk. Las diferencias entre las parejas de gemelos y las parejas de controles se analizaron mediante los test t-Student y U de Mann Whitney, en función de si las variables mostraban una distribución normal (eligiendo test paramétricos) o no; posteriormente se analizó la diferencia media entre ambos grupos para estudiar el nivel de significación de los datos extraídos.

Las correlaciones entre las distintas variables continuas se realizaron mediante las pruebas de correlación de Pearson y Spearman dependiendo del tipo de distribución de las muestras.

En el estudio morfológico descriptivo del área de Broca, las variables se analizaron utilizando odds ratio.

Los odds ratio en cada test se presentaron con sus respectivos intervalos de confianza del 95%; los valores de P (calculados con Chi Cuadrado) fueron de 2 colas y se consideraron estadísticamente significativos si éstos eran inferiores a 0,05.

Los datos del análisis funcional se analizaron mediante el test de U-Mann Whitney, incluyendo el análisis del número de vóxeles, la activación media y la activación máxima.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa informático SPSS 22.0 software (SPSS Inc, Chicago IL, USA) y Origin Pro 8.0 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Las pruebas de potencia estadística se realizaron mediante el programa informático G*power 3.0.10 (Universität Kiel, Germany).

5. RESULTADOS

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

5.1. Datos demográficos.

El número total de participantes en este estudio fue de 60 individuos (30 gemelos y 30 controles). La edad media fue de $25,85 \pm 6,01$ años en el grupo de gemelos y de $25,53 \pm 4,41$ en los controles. El ratio mujer-varón en el grupo de gemelos fue de 1,42 y 1,0 en el grupo de control (Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Datos demográficos de los grupos de gemelos y de controles

Características	Gemelos (n=30)	Controles (n=30)	Valor P
Edad	25,85 (DE 6,01)	25,53 (DE 4,41)	0,55
Mujeres	16 (53.3)	14 (46.7)	0,765
Hombres	14 (46.7)	16 (53.3)	
Los datos de número de mujeres y hombres se presentan en porcentaje. (%) Abreviaturas: DE, desviación estándar			

Las diferencias existentes en la distribución de género y edad entre el grupo de gemelos y el grupo control no eran estadísticamente significativas, por lo que ambos grupos se consideraron similares y por lo tanto comparables.

5.2. Test neuropsicológicos.

Inventario de Edimburgo

La media de la puntuación del test de Edimburgo fue de 10.4 en el grupo de control, y de 10.6 en el grupo de gemelos (en ambos grupos, dominancia derecha muy preferente); las diferencias entre los grupos no eran estadísticamente significativas. No existían casos discordantes de dominancia manual entre las parejas de gemelos y parejas de controles.

Test de Beck y STAI

Los resultados de los test de Beck y STAI no se incluyen en este epígrafe, únicamente se emplearon para descartar estados de ansiedad y depresión que hubiesen anulado la participación del sujeto en cuestión en este estudio. En ningún caso se hallaron datos significativos de depresión o ansiedad en la muestra del grupo control ni en la muestra del grupo de gemelos.

Test de WAIS III

Los resultados medios globales del test de WAIS III por grupo y por parejas de gemelos y de controles se pueden apreciar en la tabla 5.2 y 5.3.

El cociente intelectual global medio por grupo fue de $109,9 \pm 8,6$ en el grupo de gemelos y $115,7 \pm 8,1$ en el grupo de controles; esta diferencia fue significativa (**$p=0,008$**). El cociente intelectual verbal medio fue de $106,8 \pm 11,25$ en el grupo de gemelos y $111,1 \pm 7,7$ en el grupo de controles ($p=0,128$), mientras que el cociente intelectual ejecutivo medio en el grupo de gemelos fue de $111,4 \pm 13,1$ y de $118,7 \pm 13,2$ en el grupo de controles (**$p=0,05$**). (Tabla 5.2)

En cuanto a las diferencias entre las distintas parejas de gemelos y las parejas de controles, se aprecia una diferencia media de $8,53 \pm 7,1$ puntos en las parejas de gemelos y de $9,50 \pm 8,8$ en las parejas de controles en el cociente intelectual verbal ($p=0,68$), de $8,94 \pm 8,2$ en parejas de gemelos y $14,2 \pm 8,9$ en parejas de controles en el cociente intelectual ejecutivo ($p=0,11$), y una diferencia de cociente intelectual global de $5,88 \pm 4,7$ en parejas de gemelos y $10,50 \pm 6,39$ en parejas de controles (**$p=0,041$**). (Tabla 5.3)

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.2: Resultados de los test neuropsicológicos en los grupos de gemelos y controles

Test cognitivo	Gemelos (n= 30)	Controles (n= 30)	Valor P
Test de WAIS III:			
CI verbal	106,8 (DE 11,25)	111,1 (DE 7,7)	0,128
CI ejecutivo	111,4 (DE 13,1)	118, 7 (DE 13,2)	0,05*
CI global	109,9 (DE 8,6)	115,7 (DE 8,1)	0,008*
Test de Barcelona:			
Fluencia fonológica 0-15 seg	6,8 (DE 2,1)	8,8 (DE 2,0)	0,046*
Fluencia fonológica 15-30 seg	4,4 (DE 2,1)	4,9 (DE 1,2)	0,564
Fluencia fonológica 30-45 seg	3,7 (DE 1,8)	4,8 (DE 1,9)	0,472
Fluencia fonológica 45-60 seg	2,2 (DE 1,6)	3,0 (DE 1,9)	0,985
Fluencia fonológica 1 min	16,9 (DE 5,5)	21,5 (DE 5,7)	0,121
Fluencia fonológica 2 min	8,9 (DE 4,3)	12,0 (DE 3,7)	0,022*
Fluencia fonológica 3 min	6,8 (DE 3,1)	10,5 (DE 4,4)	0,16
Fluencia fonológica global	32,2 (DE 11,4)	43,5 (DE 10,1)	0,004*
Fluencia fonológica ponderada	9,97 (DE 3,5)	12,9 (DE 2,9)	0,001*
Fluencia semántica 0-15 seg	10,1 (DE 3,1)	11,9 (DE 2,0)	0,110
Fluencia semántica 15-30 seg	4,8 (DE 2,1)	6,8 (DE 2,5)	0,213
Fluencia semántica 30-45 seg	4,1 (DE 2,1)	5,9 (DE 2,2)	0,926
Fluencia semántica 45-60 seg	2,9 (DE 2,6)	4,0 (DE 2,0)	0,811
Fluencia semántica global	22,5 (DE 6,1)	27,9 (DE 7,6)	0,248
Fluencia semántica ponderada	9,19 (DE 3,5)	12,8 (DE 3,5)	0,000*

Abreviaturas: CI, cociente intelectual; DE, desviación estándar.

*Diferencias estadísticamente significativas

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.3: Diferencias en los test neuropsicológicos entre parejas de gemelos y parejas de controles

Test cognitivo	Diferencias entre parejas de gemelos (n= 15)	Diferencias entre parejas de controles (n=15)	Valor P
Test de WAIS III:			
CI verbal	8,53 (DE 7,1)	9,50 (DE 8,8)	0,683
CI ejecutivo	8,94 (DE 8,2)	14,2 (DE 8,9)	0,118
CI global	5,88 (DE 4,7)	10,50 (DE 6,39)	0,041*
Test de Barcelona:			
Fluencia fonológica 0-15 seg	1,35 (DE 1,5)	2,69 (DE 2,4)	0,049*
Fluencia fonológica 15-30 seg	2,06 (DE 1,7)	1,56 (DE 1,5)	0,402
Fluencia fonológica 30-45 seg	1,94 (DE 1,89)	2,31 (DE 1,5)	0,488
Fluencia fonológica 45-60 seg	1,76 (DE 1,1)	1,88 (DE 1,7)	0,986
Fluencia fonológica 1 min	3,29 (DE 3,1)	5,69 (DE 4,2)	0,127
Fluencia fonológica 2 min	2,29 (DE 2,3)	4,69 (DE 3,1)	0,023*
Fluencia fonológica 3 min	2,35 (DE 2,1)	5,06 (DE 4,6)	0,168
Fluencia fonológica global	5,82 (DE 6,9)	9,63 (DE 12,2)	0,047*
Fluencia verbal ponderada	2,06 (DE 2,01)	3,41 (DE 2,6)	0,019*
Fluencia semántica 0-15 seg	2,47 (DE 2,9)	3,25 (DE 2,4)	0,127
Fluencia semántica 15-30 seg	1,88 (DE 2,8)	2,81 (DE 2,1)	0,231
Fluencia semántica 30-45 seg	2,47 (DE 2,2)	2,38 (DE 1,9)	0,929
Fluencia semántica 45-60 seg	2,12 (DE 1,4)	2,31 (DE 1,4)	0,581
Fluencia semántica global	5,47 (DE 4,4)	7,50 (DE 5,4)	0,204
Fluencia semántica ponderada	3,12 (DE 2,3)	3,5 (DE 2,1)	0,790

Abreviaturas: CI, cociente intelectual; DE, desviación estándar.

*Diferencias estadísticamente significativas

Test Barcelona: fluencia fonológica y fluencia semántica

Los resultados globales de fluencia fonológica y fluencia semántica en los grupos de gemelos y de controles se encuentran reflejados en la tabla 5.2.

Las diferencias medias entre las parejas de gemelos y las parejas de controles en la prueba de fluencia fonológica del test Barcelona (número de palabras/ tiempo) fueron las siguientes considerando los cuartos del primer minuto del test (Tabla 5.3):

- Primeros 15 segundos, diferencia media de $1,35 \pm 1,5$ palabras en parejas de gemelos y diferencia media de $2,69 \pm 2,4$ palabras en parejas de controles (**$p=0,049$**).
- 15 a 30 segundos, diferencia de $2,06 \pm 1,7$ palabras en parejas de gemelos, y diferencia de $1,56 \pm 1,5$ palabras en parejas de controles ($p= 0.402$).
- 30 a 45 segundos, diferencia de $1,94 \pm 1,89$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $2,31 \pm 1,5$ palabras en parejas de controles ($p=0,448$).
- 45 a 60 segundos, diferencia de $1,76 \pm 1,1$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $1,88 \pm 1,7$ palabras en parejas de controles ($p= 0,986$).

Las diferencias de fluencia fonológica entre parejas de gemelos y parejas de controles por minuto fueron:

- Primer minuto, diferencia de $3,29 \pm 3,1$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $5,69 \pm 4,2$ palabras en parejas de controles ($p= 0,127$).
- Segundo minuto, diferencia de $2,29 \pm 2,3$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $4,69 \pm 3,1$ palabras en parejas de controles (**$p= 0,023$**).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

- Tercer minuto, diferencia de $2,35 \pm 2,1$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $5,06 \pm 4,6$ palabras en parejas de controles ($p=0,168$).
- En cuanto a resultados globales ponderados por edad, la diferencia era de $2,06 \pm 2,01$ palabras en parejas de gemelos y de $3,41 \pm 2,6$ palabras en parejas de controles (**$p=0,019$**).

El resultado global del test de fluencia fonológica en los tres minutos que dura el test reveló una diferencia de $5,82 \pm 6,9$ palabras en parejas de gemelos, mientras que esta diferencia fue de $9,63 \pm 12,2$ palabras en las parejas de controles (**$p=0,047$**) (Tabla 5.3).

Las diferencias medias entre las parejas de gemelos y parejas de controles en la prueba de fluencia semántica del test Barcelona (número de palabras/ tiempo) durante el primer minuto dividido por cuartos fueron las siguientes:

- Primeros 15 segundos, diferencia media de $2,47 \pm 2,9$ palabras en parejas de gemelos, diferencia media de $3,25 \pm 2,4$ palabras en parejas de controles ($p=0,127$).
- 15 a 30 segundos, diferencia de $1,88 \pm 2,8$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $2,81 \pm 2,1$ palabras en parejas de controles ($p=0,231$).
- 30 a 45 segundos, diferencia de $2,47 \pm 2,2$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $2,38 \pm 1,9$ palabras en parejas de controles ($p=0,929$).
- 45 a 60 segundos, diferencia de $2,12 \pm 1,4$ palabras en parejas de gemelos, diferencia de $2,31 \pm 1,4$ palabras en parejas de controles ($p=0,581$).

Las diferencias globales de fluencia semántica en un minuto fueron de $5,47 \pm 4,4$ palabras en parejas de gemelos, y de $7,5 \pm 5,4$ palabras en parejas de controles ($p=$

0,204). El resultado global ponderado por edad fue de $3,12 \pm 2,3$ en parejas de gemelos, y de $3,5 \pm 2,1$ en parejas de controles ($p= 0,790$) (Tabla 5.3).

Trail Making Test

Los resultados de ambos subtest del Trail Making Test fueron normales en todos los sujetos, no identificando resultados anómalos.

Las medias obtenidas en el grupo de gemelos y en el grupo control fueron similares; así mismo las diferencias de tiempo de tarea entre las parejas de gemelos y las parejas de controles no fueron significativas.

5.3. Análisis morfológico del área de Broca.

No se apreciaron diferencias significativas en las diferentes estructuras anatómicas analizadas en el área de Broca de forma global entre el grupo de gemelos y el grupo de control [presencia del surco frontal inferior izquierdo continuo OR 1,0 (0,36-2,75); conexión larga con surco frontal inferior izquierdo OR 1,9 (0,61-5,86); conexión corta izquierda OR 0,7 (0,22-2,24); conexión superficial izquierda OR 1,35 (0,45-3,96); ausencia de conexión izquierda OR 0,17 (0,01-1,57); presencia del surco frontal inferior derecho continuo OR 0,58 (0,21-1,62); conexión larga derecha con surco frontal inferior OR 1,0 (0,30-3,3); conexión corta derecha OR 1,0 (0,28-3,5); conexión superficial derecha OR 1,5 (0,53-4,17); ausencia de conexión derecha OR 0,35 (0,06-2); único surco precentral izquierdo OR 0,64 (0,09-4,15); único surco precentral derecho OR 1,8 (0,38-8,32); presencia de la rama ascendente de la cisura de Silvio izquierda OR 1,0 (0,01-52); presencia de la rama ascendente de la cisura de Silvio derecha OR 1,0 (0,01-52); presencia de la rama horizontal de la cisura de Silvio izquierda OR 3,1 (0,12-79); presencia de la rama horizontal de la cisura de Silvio

derecha OR 1,0 (0,01-52); conexión horizontal izquierda entre ambas ramas OR 0,65 (0,22-1,86); conexión horizontal derecha entre ambas ramas OR 1,5 (0,53-4,17); presencia del surco diagonal izquierdo OR 0,85 (0,28-2,54); surco diagonal derecho OR 1,0 (0,34-2,85)] (Tabla 5.4).

En el análisis comparativo entre parejas de gemelos y parejas de controles tampoco se observaron diferencias estructurales significativas en el área de Broca [surco frontal inferior izquierdo continuo OR 2 (0,38-10,5); conexión larga con el surco precentral izquierdo OR 12 (0,59-248); conexión corta izquierda OR 2,15 (0,17-26); conexión superficial izquierda OR 3,5 (0,32-38); ausencia de conexión izquierda OR 1 (0,01-53); surco frontal inferior derecho continuo OR 0,68 (0,12-3,7); conexión larga con el surco precentral derecho OR 1 (0,05-17); conexión corta derecha OR 3,2 (0,12-85); conexión superficial derecha OR 0,61 (0,08-4,3); ausencia de conexión derecha OR 1 (0,01-53); único surco precentral izquierdo OR 0,6 (0,08-4,34); único surco precentral derecho OR 1,45 (0,26-8); presencia de la rama ascendente de la cisura de Silvio izquierda OR 1,0 (0,01-53); presencia de la rama ascendente de la cisura de Silvio derecha OR 1,0 (0,01-53); presencia de la rama horizontal de la cisura de Silvio izquierda OR 3,2 (0,12-85); conexión horizontal entre ambas ramas en lado izquierdo OR 1,6 (0,23-11); presencia de la rama horizontal de la cisura de Silvio derecha OR 1,0 (0,01-53); conexión horizontal entre ambas ramas en el lado derecho OR 12 (0,59-248); presencia del surco diagonal izquierdo OR 1 (0,23-4,3); presencia del surco diagonal derecho OR 1 (0,21-4,56)] (Tabla 5.5).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.4 : Características anatómicas de los grupos de gemelos y de controles y diferencias grupales globales

Región anatómica	Gemelos (n= 30)	Controles (n= 30)	OR (95% CI)	Valor P
Surco frontal inferior izquierdo continuo	15	15	1,0 (0,36-2,75)	1
Conexión larga izquierda	11	7	1,9 (0,61-5,86)	0,262
Conexión corta izquierda	7	9	0,7 (0,22-2,24)	0,56
Conexión superficial izquierda	11	9	1,35 (0,45-3,96)	0,58
No conexión izquierda	1	5	0,17 (0,01-1,57)	0,119
Surco frontal inferior derecho continuo	13	17	0,58 (0,21-1,62)	0,303
Conexión larga derecha	7	7	1,0 (0,30-3,3)	1
Conexión corta derecha	6	6	1,0 (0,28-3,5)	1
Conexión superficial derecha	15	12	1,5 (0,53-4,17)	0,437
No conexión derecha	2	5	0,35 (0,06-2)	0,24
Único surco precentral izquierdo	27	28	0,64 (0,09-4,15)	0,64
Único surco precentral derecho	27	25	1,8 (0,38-8,32)	0,45
Rama ascendente C. Silvio izquierda	30	30	1,0 (0,01-52)	1
Rama ascendente C. Silvio derecha	30	30	1,0 (0,01-52)	1
Rama horizontal C.Silvio izquierda	30	29	3,1 (0,12-79)	0,49
Conexión horizontal izquierda	10	13	0,65 (0,22-1,86)	0,426
Rama horizontal C.Silvio derecha	30	30	1,0 (0,01-52)	1
Conexión horizontal derecha	15	12	1,5 (0,53-4,17)	0,437
Surco diagonal izquierdo	20	21	0,85 (0,28-2,54)	0,78
Surco diagonal derecho	19	19	1,0 (0,34-2,85)	1

Abreviaturas: CI, Intervalo de confianza; OR, odds ratio.

*Diferencias estadísticamente significativas

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.5: Concordancia anatómica entre las parejas de gemelos y las parejas de controles.

Región anatómica	Parejas de gemelos (n= 15)	Parejas de controles (n= 15)	OR (95% CI)	Valor P
Surco frontal inferior izquierdo continuo	5	3	2 (0,38-10,5)	0,41
Conexión larga izquierda	4	0	12 (0,59-248)	0,105
Conexión corta izquierda	2	1	2,15 (0,17-26)	0,55
Conexión superficial izquierda	3	1	3,5 (0,32-38)	0,304
No conexión izquierda	0	0	1 (0,01-53)	1
Surco frontal inferior derecho continuo	3	4	0,68 (0,12-3,7)	0,66
Conexión larga derecha	1	1	1 (0,05-17)	1
Conexión corta derecha	1	0	3,2 (0,12-85)	0,48
Conexión superficial derecha	2	3	0,61 (0,08-4,3)	0,62
No conexión derecha	0	0	1 (0,01-53)	1
Único surco precentral izquierdo	12	13	0,6 (0,08-4,34)	0,62
Único surco precentral derecho	12	11	1,45 (0,26-8)	0,664
Rama ascendente C.Silvio izquierda	15	15	1,0 (0,01-53)	1
Rama ascendente C.Silvio derecha	15	15	1,0 (0,01-53)	1
Rama horizontal C.Silvio Izquierda	15	14	3,2 (0,12-85)	0,48
Conexión horizontal izquierda	3	2	1,6 (0,23-11)	0,626
Rama horizontal C.Silvio derecha	15	15	1,0 (0,01-53)	1
Conexión horizontal derecha	4	0	12 (0,59-248)	0,105
Surco diagonal Izquierdo	6	6	1 (0,23-4,3)	1
Surco diagonal derecho	5	5	1 (0,21-4,56)	1

Abreviaturas: CI, Intervalo de confianza; OR, odds ratio.

*Diferencias estadísticamente significativas

5.4. Análisis morfométrico del área de Broca.

Los valores de las volumetrías obtenidas están representados en la Tabla 5.6.

El volumen medio del área de Broca derecha fue de 10604,2 (DE 1770,7) en el grupo de gemelos y 11272,4 mm³ (DE 2345,4) en el grupo de control (p=0,279).

Por otra parte, las medidas del volumen del área de Broca izquierda en el grupo de gemelos fueron de 10855,6 mm³ (DE 2049,3) y de 10968,2 mm³ (DE 2396,2) en el grupo de control (p=0,988).

No se observaron diferencias significativas en el volumen medio de las áreas de Broca entre el grupo de gemelos y el grupo de control, que presentaban valores semejantes, por lo que se considera que ambos grupos son comparables.

Sin embargo, las diferencias de volumen en el área de Broca derecha entre las parejas de gemelos fueron significativamente menores que las diferencias entre las parejas de controles (diferencia media de 906,73 mm³ [DE 711,4] entre las parejas de gemelos y de 3108,1 mm³ [DE 2933,0] entre las parejas de controles) (p=0,011).

Este hallazgo también se aprecia en el hemisferio izquierdo donde las parejas de gemelos mostraron un volumen del área de Broca más similar en comparación con las parejas de controles (diferencia de 727,4 mm³ [DE 543,2] en parejas de gemelos y 2717,13 mm³ [DE 2410,5] en parejas de controles) (p=0,002).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.6: Valores de volumetría media en los grupos de gemelos y controles y diferencias entre parejas de gemelos y parejas de controles

	Gemelos (n=30)	Controles (n=30)	Valor P
Media del volumen global:			
Área de Broca derecha†	10604,2 (DE 1770,7)	11272,4 (DE 2345,4)	0,279
Área de Broca izquierda†	10855,6 (DE 2049,3)	10968,2 (DE 2396,2)	0,988
Diferencias entre parejas:			
Área de Broca derecha†	906,73 (DE 711,4)	3108,1 (DE 2933,0)	0.011*
Área de Broca izquierda†	727,40 (DE 543,2)	2717,13 (DE 2410,5)	0.002*

Abreviaturas: DE, desviación estándar

†mm³

*Resultados estadísticamente significativos, con potencia estadística >90%.

Correlaciones entre los test neuropsicológicos y el volumen del área de Broca:

La prueba de correlación de RHO de Spearman no demostró ningún tipo de correlación estadísticamente positiva entre en las diferencias de volumen en el área de Broca derecha en el grupo de gemelos y las diferencias de fluencia fonológica global (coeficiente de correlación= -0,199; p=0,477), tampoco con la fluencia semántica global (coeficiente de correlación=-0,182; p=0,517) ni con el cociente intelectual verbal (coeficiente de correlación=-0,007; p=0,980). Las pruebas de correlación tampoco demostraron ningún tipo de relación estadísticamente positiva entre en las diferencias de volumen en el área de Broca izquierda en el grupo de gemelos y la fluencia fonológica global (coeficiente de correlación=-0,323; p=0,240), la fluencia semántica (coeficiente de correlación=-0,162; p=0,564) ni con el cociente intelectual verbal (coeficiente de correlación=-0,420; p=0,119).

La prueba de correlación de RHO de Spearman reveló una débil correlación positiva y estadísticamente significativa entre el cociente intelectual verbal y el volumen del área de broca derecha en el conjunto de la muestra (incluyendo tanto gemelos como controles) [coeficiente de correlación=0,34; $p=0,007$]. Esta correlación también se apreció entre el área de Broca izquierda y el cociente intelectual verbal, siendo esta última moderada, positiva y estadísticamente significativa (coeficiente de correlación=0,401, $p=0,001$) (Figuras 5.1 y 5.2).

Sin embargo, no se apreció ningún tipo de correlación significativa entre el cociente intelectual ejecutivo y los volúmenes del área de Broca derechos y izquierdos [$R=-0,131$; $P=0,315$ y $R=-0,085$; $P=0,516$, respectivamente] (Figuras 5.3 y 5.4).

Por otra parte, se observó una correlación débil, positiva y estadísticamente significativa entre el volumen del área de Broca izquierda y la fluencia fonológica durante 3 minutos (coeficiente de correlación=0,31; $p=0,015$) (Figura 5.5) en el conjunto de la muestra. Sin embargo, no se apreció ningún tipo de correlación estadísticamente relevante entre el área de Broca derecha y la fluencia fonológica en 3 minutos (coeficiente de correlación $R=0,181$; $p=0,163$) (Figura 5.6).

Tampoco se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el volumen medio de las áreas de Broca y la fluencia semántica [área de Broca derecha: coeficiente de correlación=0,204 ($p=0,115$), área de Broca izquierda: coeficiente de correlación=0,199 ($p=0,123$)] (Figuras 5.7 y 5.8).

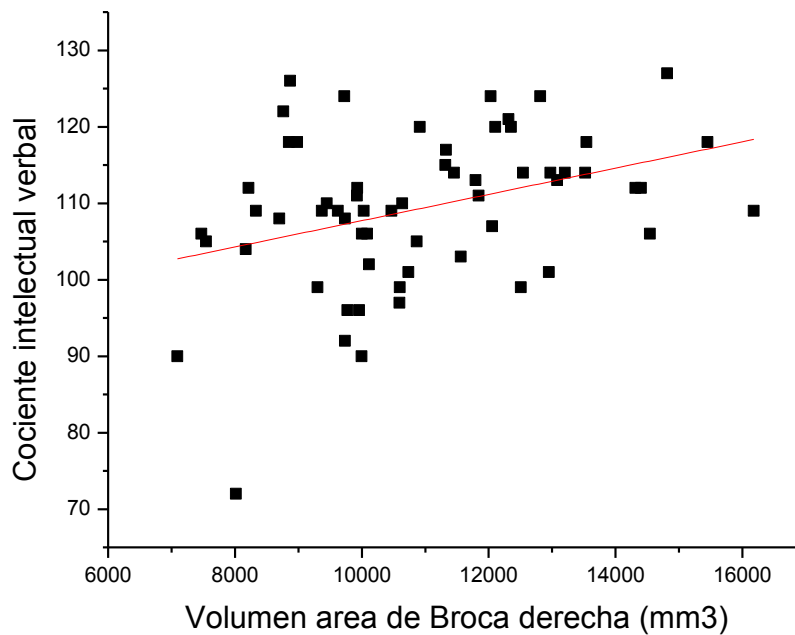


Figura 5.1 : Correlación entre el volumen del área de Broca derecha y el cociente intelectual verbal ($R=0,34$; $p=0,007$).

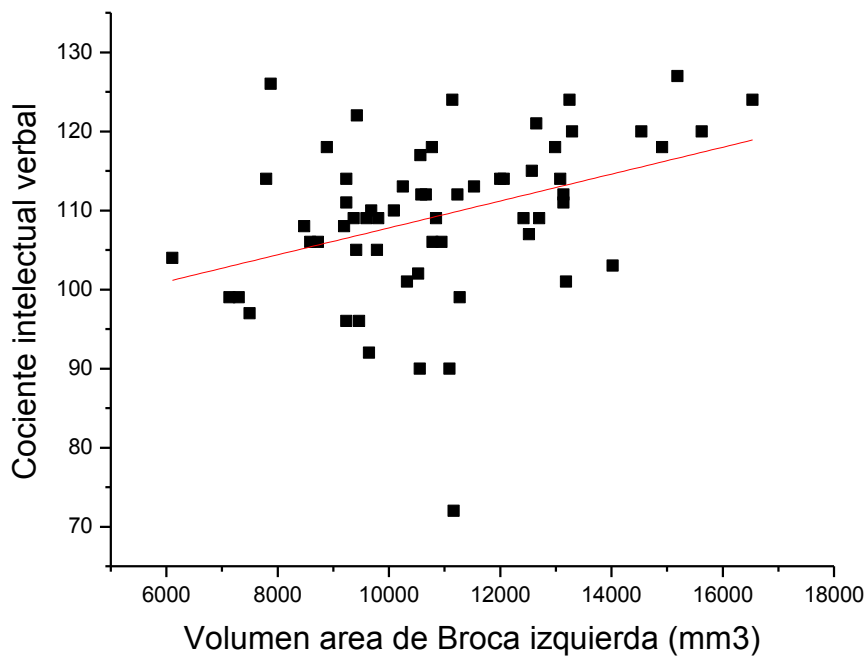


Figura 5.2 : Correlación entre el volumen del área de Broca izquierda y el cociente intelectual verbal ($R=0,401$; $p=0,001$).

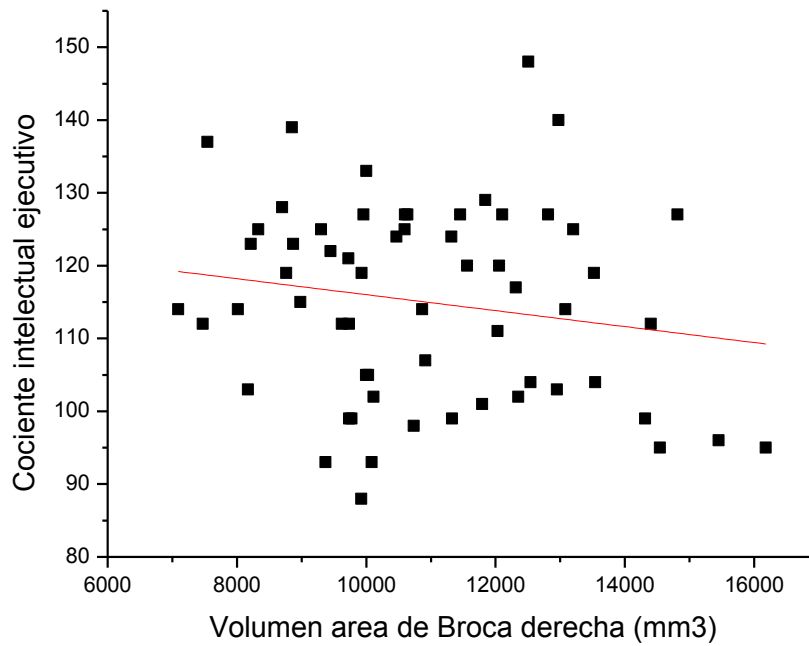


Figura 5.3: Correlación entre el volumen del área de Broca derecha y el cociente intelectual ejecutivo ($R=-0,131$; $P=0,315$).

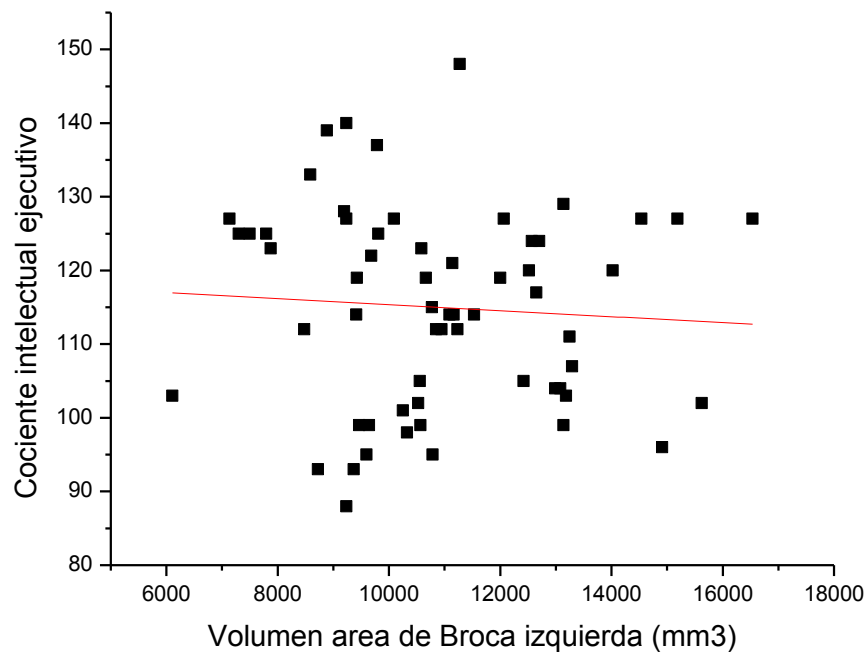


Figura 5.4: Correlación entre el volumen del área de Broca izquierda y el cociente intelectual ejecutivo ($R=-0,085$; $P=0,516$).

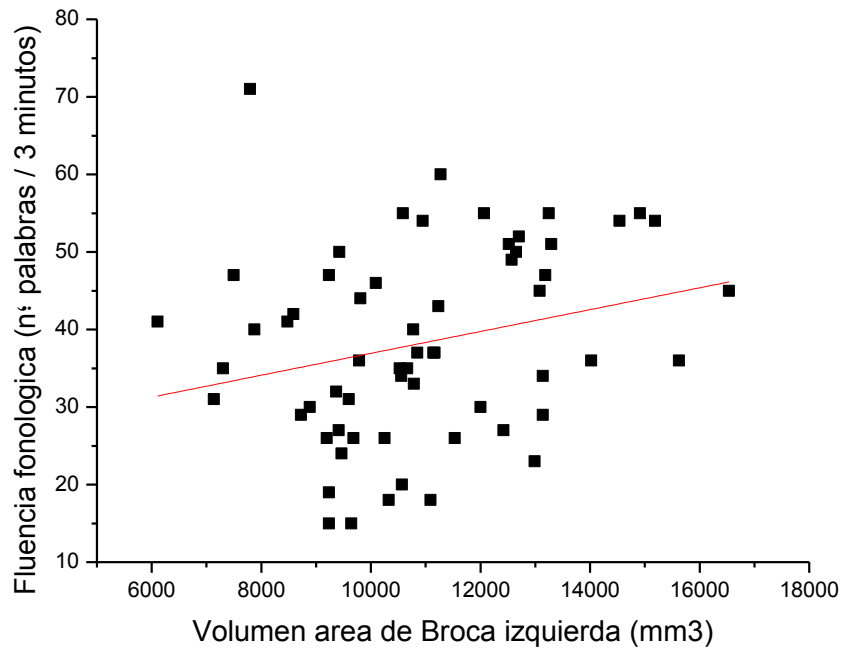


Figura 5. 5: Correlación entre el volumen del área de Broca izquierda y la fluencia fonológica en 3 minutos ($R=0,310$; $p=0,015$).

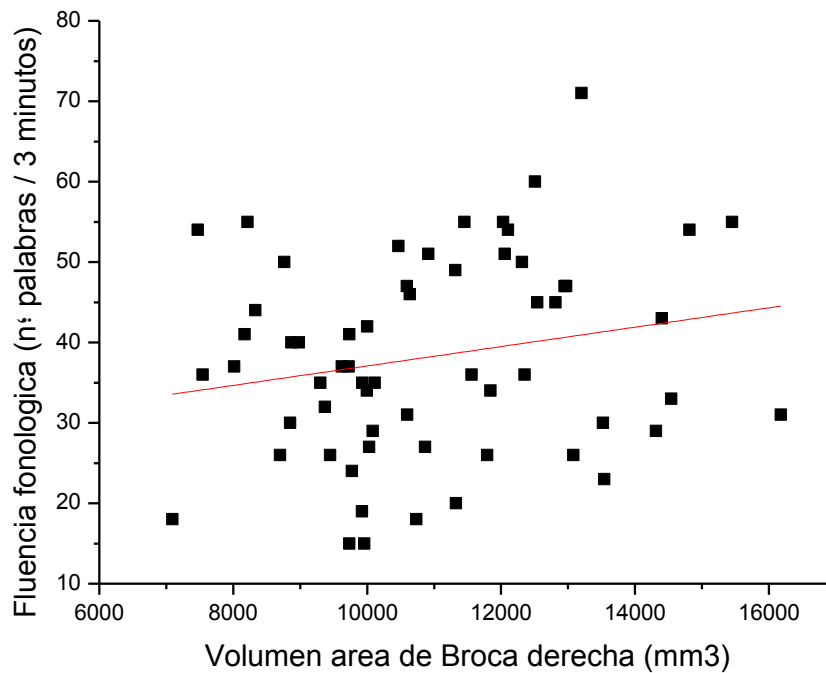


Figura 5.6 : Correlación entre el volumen del área de Broca derecha y la fluencia fonológica en 3 minutos ($R=0,181$; $p=0,163$).

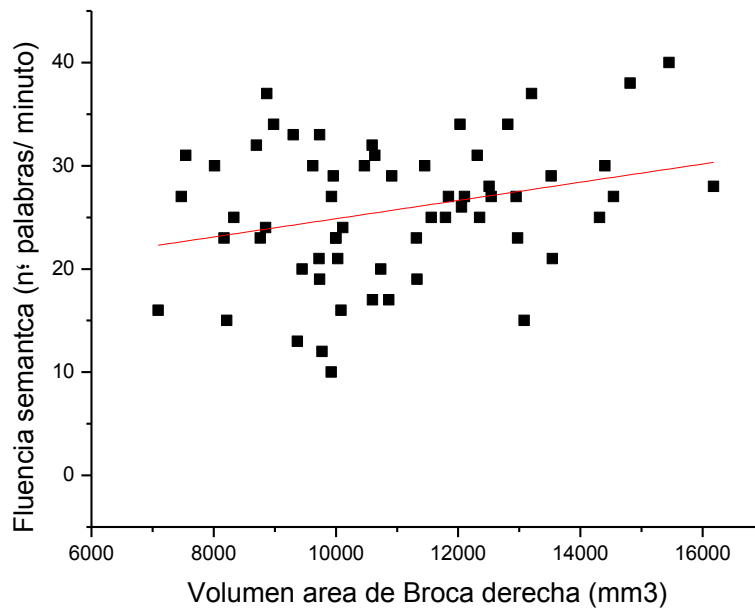


Figura 5.7: Correlación entre el volumen del área de Broca derecha y la fluencia semántica ($R=0,204$; $p=0,115$).

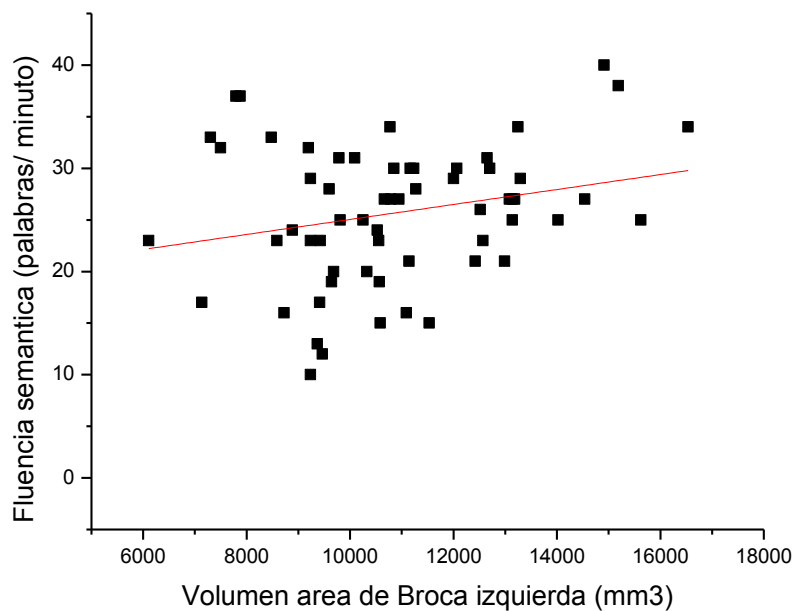


Figura 5.8: Correlación entre el volumen del área de Broca izquierda y la fluencia semántica ($R=0,199$; $p=0,123$).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

No se demostró ningún tipo de correlación entre el volumen del área de Broca y la morfología sulcal. Tampoco se demostró la existencia de una correlación entre la fluencia fonológica ni semántica con los datos de morfología sulcal.

5.5. Análisis funcional del área de Broca

Todos los análisis de primer nivel se visualizaron de forma individual para asegurar que el procesado realizado era correcto, comprobando el proceso de registro y el mapa paramétrico obtenido al final del análisis (Fig. 5.9).

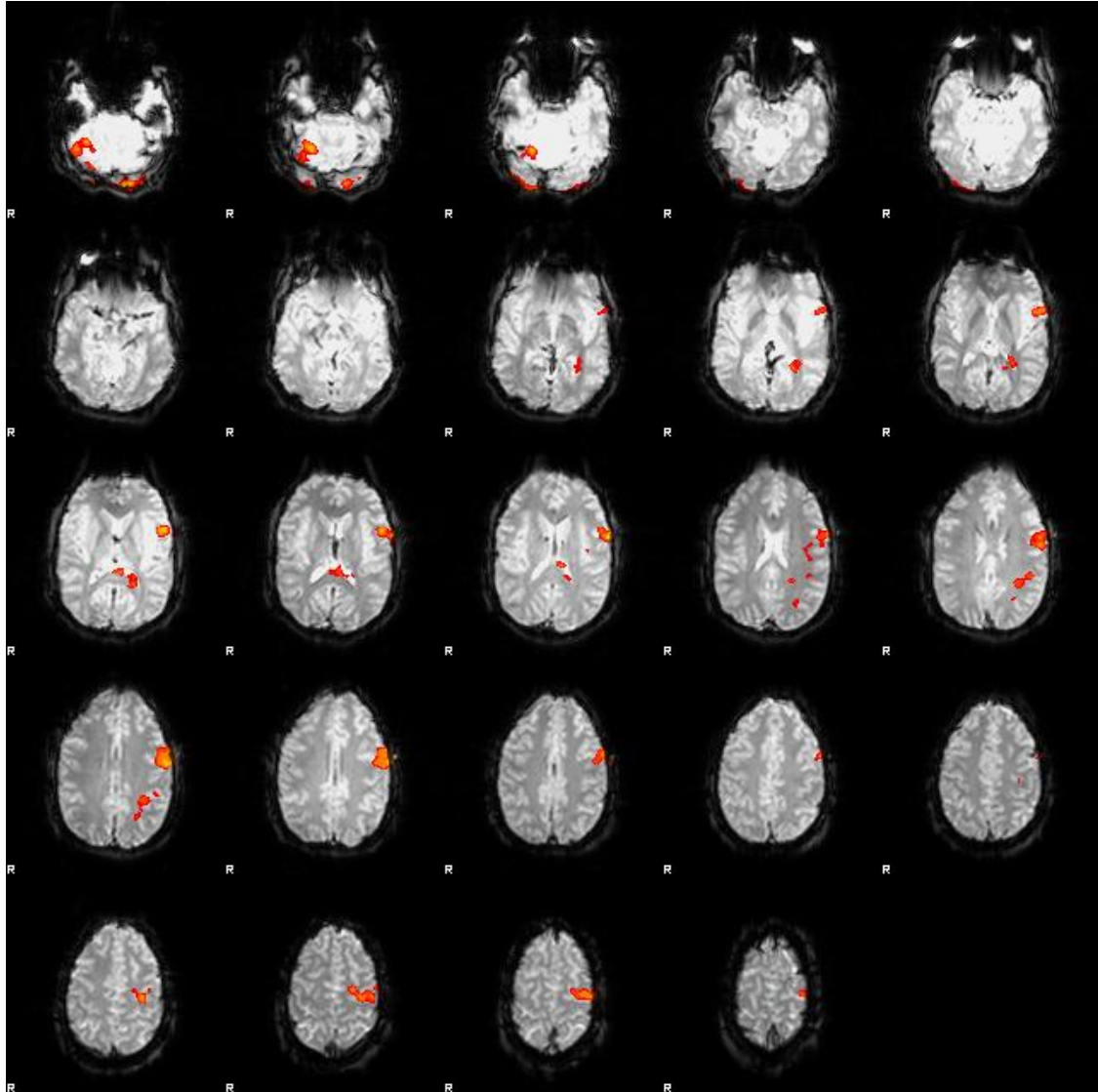


Figura 5.9. Ejemplo de mapa paramétrico sobre secuencia funcional tras la realización de un análisis de primer nivel (umbral $Z > 2.3$, $p > 0.05$), demostrando activación en el área de Broca izquierda, en la corteza motora suplementaria y en el hemisferio cerebeloso contralateral al área dominante del lenguaje. Este patrón es típico en tareas de fluencia verbal.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Posteriormente se analizaron los datos obtenidos en el análisis por ROI del área de Broca realizado con la aplicación FEATQuery. Los datos brutos del análisis se reflejan en la tabla 5.7 (área de Broca izquierda) y en la tabla 5.9 (área de Broca derecha).

Las diferencias entre el grupo de gemelos y el grupo de controles en el análisis del área de Broca izquierda fueron las siguientes: diferencia del número de vóxeles, $300,33 \pm 293,8$ vóxeles en parejas gemelos, $304,27 \pm 212,2$ en parejas de controles ($p=0,615$); diferencia de activación media en el ROI de $Z=1,19 \pm 0,89$ en parejas de gemelos, y $1,09 \pm 1,1$ en parejas de controles ($p= 0,723$); diferencia de activación máxima en el ROI de $Z=2,02 \pm 1,6$ en parejas de gemelos, $1,53 \pm 1,2$ en parejas de controles ($p=0,339$). Los resultados en cuanto a diferencia de localización de activación máxima fueron: eje "x" $8,00 \pm 5,5$ en parejas de gemelos, $8,91 \pm 5,8$ en parejas de controles ($p= 0,840$); eje "y" $9,33 \pm 9,6$ en parejas de gemelos, $8,18 \pm 6,1$ en parejas de controles ($p= 0,920$); eje "z" $5,67 \pm 3,6$ en parejas de gemelos, $10,06 \pm 7,7$ en parejas de controles ($p= 0,250$). Estos resultados se resumen en la tabla 5.8.

Tabla 5.7: Características radiológicas en resonancia funcional de los grupos de gemelos y controles (área de Broca izquierda)

	Gemelos (n= 30)	Controles (n=30)	Valor P
Número de vóxeles	424,50 (DE 319,8)	531,56 (DE 278,33)	0,154
Activación media	1,31 (DE 1,1)	1,71 (DE 1,2)	0,230
Activación máxima	8,38 (DE 1,6)	9,18 (DE 1,7)	0,181
Eje X	-49,00 (DE 9,1)	-48,91 (DE 7,3)	0,848
Eje Y	6,67 (DE 7,6)	9,69 (DE 6,7)	0,087
Eje Z	24,67 (DE 14,4)	16,52 (DE 12,6)	0,079

Abreviaturas: DE, desviación estándar.

*Diferencias estadísticamente significativas

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.8: Diferencias radiológicas en resonancia funcional entre parejas de gemelos y controles (área de Broca izquierda)

	Diferencias entre parejas de gemelos (n=15)	Diferencias entre parejas de controles (n=15)	Valor P
Número de vóxeles	300,33 (DE 293,8)	304,27 (DE 212,2)	0,615
Activación media	1,19 (DE 0,89)	1,09 (DE 1,1)	0,723
Activación máxima	2,02 (DE 1,6)	1,53 (DE 1,2)	0,339
Eje X	8,00 (DE 5,5)	8,91 (DE 5,8)	0,840
Eje Y	9,33 (DE 9,6)	8,18 (DE 6,1)	0,920
Eje Z	5,67 (DE 3,6)	10,06 (DE 7,7)	0,205

Abreviaturas: DE, desviación estándar.

*Diferencias estadísticamente significativas

Las diferencias entre el grupo de gemelos y el grupo de controles con respecto al área de Broca derecha se reflejan en la tabla 5.10. Estas diferencias fueron: número de vóxeles, $64,14 \pm 112,2$ en parejas de gemelos, $125,1 \pm 215,3$ en parejas de controles ($p=0,856$); activación media $Z=0,28 \pm 0,37$ en parejas de gemelos, $0,37 \pm 0,7$ en parejas de controles ($p=0,554$); activación máxima $Z=4,02 \pm 2,8$ en parejas de gemelos, $3,52 \pm 3,3$ en parejas de controles ($p=0,649$). Las diferencias de localización de activación máxima fueron: eje "x" $30,14 \pm 23,2$ en parejas de gemelos, $25,3 \pm 22,8$ en parejas de controles ($p=0,440$); eje "y" $13,14 \pm 11,3$ en parejas de gemelos, $8,72 \pm 9,3$ en parejas de controles ($p=0,339$); eje "z" $13,57 \pm 13,7$ en parejas de gemelos, $11,36 \pm 12,1$ en parejas de controles ($p=0,464$).

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

Tabla 5.9: Características radiológicas en resonancia funcional de los grupos de gemelos y controles (área de Broca derecha)

	Gemelos (n= 30)	Controles (n=30)	Valor P
Numero de vóxeles	110,58 (DE 191,6)	50,6 (DE 51,6)	1,00
Activación media	0,37 (DE 0,6)	0,14 (DE 0,1)	0,638
Activación máxima	6,12 (DE 1,9)	6,16 (DE 1,2)	0,937
Eje X	45,82 (DE 14,4)	41,4 (DE 1,8)	0,126
Eje Y	12,23 (DE 9,8)	14,4 (DE 10,1)	0,666
Eje Z	12,11 (DE 13,2)	14,8 (DE 11,8)	0,610

Abreviaturas: DE, desviación estándar.
 *Diferencias estadísticamente significativas

Tabla 5.10: Diferencias radiológicas en resonancia funcional entre parejas de gemelos y controles (área de Broca derecha)

	Diferencias entre parejas de gemelos (n= 15)	Diferencias entre parejas de controles (n=15)	Valor P
Número de vóxeles	64,14 (DE 112,2)	125,1 (DE 215,3)	0,856
Activación media	0,28 (DE 0,37)	0,37 (DE 0,7)	0,554
Activación máxima	4,02 (DE 2,8)	3,52 (DE 3,3)	0,649
Eje X	30,14 (DE 23,2)	25,3 (DE 22,8)	0,440
Eje Y	13,14 (DE 11,3)	8,72 (DE 9,3)	0,339
Eje Z	13,57 (DE 13,7)	11,36 (DE 12,1)	0,464

Abreviaturas: DE, desviación estándar.
 *Diferencias estadísticamente significativas

No se demostraron correlaciones entre el volumen del área de Broca y los resultados del análisis de RMf, ni entre los resultados del análisis morfológico y del análisis funcional. Tampoco se demostró correlación entre la fluencia verbal con los resultados de RMf, ni con los datos de cociente intelectual global ni verbal.

6. DISCUSIÓN

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

En los albores del siglo XXI, la genética ha sufrido un imparable crecimiento teórico y práctico paralelo a la evolución tecnológica, con el consiguiente impacto social y científico ligado a todo conocimiento que aumenta de forma desbordada y por encima de los límites previstos. Actualmente, la investigación genética se encuentra en un auge que era impensable años atrás, abriendo nuevos niveles de conciencia médica y filosófica al plantear la delicada frontera entre lo que somos, lo que queremos ser y lo que podemos llegar a ser. Esto a su vez genera dilemas éticos considerables, al fijar límites que quizás no estamos preparados para conocer o aceptar o que bien resultan excesivamente deterministas en algunas suposiciones. Porque al final no sólo somos materia, no todo está escrito en el manual del núcleo de una célula.

Los resultados de este trabajo aportan algunos datos de trascendencia en cuanto al papel de los factores genéticos en la estructura y función del área de Broca, tal como se discute a continuación.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

6.1. Test neuropsicológicos.

Test de WAIS III

Los resultados globales del test de WAIS III muestran una pequeña diferencia en la media del cociente intelectual global entre el grupo de gemelos y el grupo control (sin discernir entre parejas), siendo discretamente menor esta media en el grupo de gemelos. Esta diferencia, aunque escasa, es estadísticamente significativa y refleja un dato real no debido al azar. Los sujetos de ambos grupos pertenecen a sustratos socioeconómicos similares y poseen un nivel de escolarización equiparable; el único factor que planteamos que pueda ser diferente es que la mayoría de los sujetos del grupo control son médicos o estudiantes de Medicina. En el momento actual, acceder al Grado de Medicina requiere una nota media superior a la de otras titulaciones. Esto puede generar un sesgo ya que presumiblemente aquellos sujetos del grupo control que cursaban Medicina (o que ya eran médicos) deberían tener un cociente intelectual superior o bien una capacidad ejecutiva más desarrollada que otros participantes.

Hay un dato que destaca especialmente en cuanto a los resultados obtenidos en el test de WAIS III. Las parejas de gemelos mostraron una semejanza significativa en cuanto al cociente intelectual global en comparación con las parejas del grupo control, lo que sugiere la existencia de factores genéticos que influyen en este parámetro. Este resultado es acorde con lo reflejado en la literatura, como muestran estudios publicados hace más de 30 años que analizaron este concepto obteniendo resultados similares. Los trabajos de Nichols con gemelos monocigóticos y dicigóticos del National Merit Twin Study mostraron una heredabilidad significativa de la inteligencia global, mientras que un estudio realizado por Bouchard y McGue demostró que el cociente intelectual es más próximo entre familiares con mayor grado de parentesco. Existen trabajos transversales

sobre la influencia genética en la evolución del cociente intelectual con la edad, quedando reflejada la importancia de estos factores en la inteligencia evolutiva y demostrando que las capacidades mentales en la infancia temprana tienen escasa heredabilidad siendo paradójicamente más influyente la genética en adolescentes. Además, estudios recientes han identificado genes que intervienen directamente en el desarrollo de habilidades cognitivas de forma independiente. (69-73)

En cuanto a los cocientes intelectuales verbal y ejecutivo, los resultados obtenidos en nuestro proyecto no mostraron similitudes significativas entre gemelos monocigóticos respecto al grupo control. Esto contrasta con algunos datos publicados en los últimos años, ya que estudios como el Dutch Twin Study (que contaba con 209 parejas de gemelos monocigóticos a los que se les realizó el test de WAIS) reflejan una alta heredabilidad en el cociente intelectual verbal y una diferente influencia genética en cada tipo de subtest. Van Soelen et al. publicaron en 2011 un trabajo sobre la heredabilidad del cociente intelectual global, verbal y ejecutivo, con datos de hasta el 65%, 51% y 72% respectivamente en la adolescencia temprana (estos porcentajes eran menores en la infancia). (74-78)

Es posible que nuestra muestra no fuese lo suficientemente amplia para obtener resultados significativos en cuanto a las diferencias de inteligencia verbal y ejecutiva en gemelos monocigóticos; las muestras empleadas en los diferentes estudios que se han comentado en este epígrafe eran mucho mayores. Sería preciso aumentar el número de participantes para valorar si el nivel de significación obtenido con nuestros datos varía.

Fluencia fonológica y fluencia semántica

Uno de los resultados más relevantes de los test neuropsicológicos realizados en este proyecto es la semejanza observada en la tarea de fluencia fonológica entre

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

parejas de gemelos monocigóticos respecto a las parejas del grupo control. La fluencia semántica, sin embargo, no mostraba diferencias estadísticamente significativas que siguiesen esta misma línea.

En la literatura se encuentran datos variables sobre el papel de la genética en las tareas de fluencia verbal. El trabajo de Nichols publicado en 1978 muestra una heredabilidad sólo del 30% de la fluencia verbal, sin realizar subdivisiones entre fluencia fonológica y semántica. Otros estudios más recientes que aportan datos de heredabilidad de fluencia fonológica entre el 30 y el 60%, mientras que el trabajo de Giubilei con gemelos de edad avanzada en Italia propone un modelo no aditivo de influencia ambiental tanto para la fluencia fonológica como semántica. En cuanto a la fluencia semántica, hay estudios que han demostrado una correlación significativa en parejas de gemelos monocigóticos en tareas semánticas por categoría (animales, muebles). (69, 79-82)

Existen ejemplos clínicos ampliamente conocidos sobre la posible influencia genética en la función fonológica. Por ejemplo, la hipótesis fonológica de la dislexia supone que existe un déficit en el proceso fonológico del habla, influyendo directamente en la habilidad de lectura. La dislexia es una patología en la que los factores genéticos juegan un papel indudable, lo que supondría por lo tanto que existe también una relación con factores genéticos en la ejecución de la fluencia fonológica. Pese a esto, se ha observado que en datos reales sólo el 30-35% de los gemelos monocigóticos son concordantes para la dislexia, lo que pone de manifiesto una no desdeñable influencia ambiental en la fluencia fonológica. (83, 84)

Las tareas de fluencia fonológica y semántica se desarrollan en circuitos cerebrales que se superponen anatómicamente (sin ser exactamente las mismas

estructuras); mientras que la fluencia semántica se localiza a nivel de la zona anteroventral del giro frontal inferior según pruebas de neuroimagen, la fluencia fonológica se ubica en la zona más posterior y dorsal del giro frontal inferior izquierdo (pars triangularis y opercularis, el área de Broca clásica).(85-87)

En nuestro caso, la tarea de fluencia fonológica (que se ubica en el área de Broca clásica) mostró una similitud alta en parejas de gemelos, fundamentalmente a los 15 segundos, a los dos minutos y de forma global en el transcurso de los tres minutos que duró la tarea. Estos hallazgos nos plantean que existe una fuerte asociación de la fluencia fonológica con factores genéticos, no observada en nuestro estudio en la tarea de fluencia semántica (que además se ejecuta en otra localización cerebral).

6.2. Análisis morfológico del área de Broca.

Los resultados de este proyecto reflejan una escasa similitud anatómica en cuanto a la anatomía sulcal superficial y profunda del área de Broca en gemelos monocigóticos, no pudiendo identificar patrones similares que permitieran establecer una influencia genética significativa en el desarrollo del proceso de girificación.

Este hallazgo no es de extrañar, si se analizan datos de la literatura reciente en cuanto a anatomía cerebral global. Los patrones de girificación cerebral presentan una heredabilidad baja, tal como reflejan los trabajos de Bartley y Biondi publicados a final de la década de los 90s. En este sentido, la girificación cortical de forma general parece estar más determinada por factores ambientales que por un sustrato genético. El trabajo de Bartley, realizado con 10 parejas de gemelos monocigóticos (4 parejas de mujeres, 6 de varones) describe ciertas semejanzas en la forma y tamaño global de determinadas áreas cerebrales (e.g. lóbulos temporales y cisuras de Silvio), aunque los patrones individuales de giros y surcos analizados fueron relativamente variables y no mostraron similitudes estadísticamente significativas. Sí se describe que en un primer análisis visual las estructuras cerebrales pueden parecer similares, aunque son los estudios de correlación los que arrojan resultados de escasa asociación estadística. En el estudio realizado por Biondi, varios examinadores analizaron resonancias de gemelos monocigóticos de forma ciega intentando identificar a cada pareja; sus resultados ponen de manifiesto una considerable variabilidad y la presencia de diferencias anatómicas en la morfología superficial cerebral y en las estructuras de la línea media. Sin embargo, llama la atención que cinco de seis examinadores pudieron relacionar de forma precisa las parejas de gemelos monocigóticos y diferenciarlos de sujetos no emparentados. (88, 89)

De forma parecida, en nuestro proyecto sí hay estructuras que aparecen de forma similar en parejas de gemelos monocigóticos y con mayor coincidencia que en parejas de controles, tal como la presencia de un surco frontal inferior izquierdo continuo, ciertos tipos de conexión del surco frontal inferior izquierdo con el surco precentral o la variante del surco diagonal; de hecho, la mayoría de los parámetros analizados son más concordantes en gemelos monocigóticos que en parejas de controles, aunque estos datos no son estadísticamente significativos. Esto nos hace plantearnos si realmente la anatomía sulcal y los parámetros morfológicos analizados son diferentes en gemelos, como sugiere Bartley en su estudio, o si es sólo una pura cuestión de tamaño muestral. El segundo planteamiento llevaría a un resultado extremadamente interesante, ya que supone un resultado discordante con lo descrito en la literatura en cuanto a la anatomía superficial cerebral en gemelos. Si esta premisa fuese cierta, el área de Broca podría considerarse una estructura atípica en su naturaleza y con mayor heredabilidad que otras áreas cerebrales en cuanto a la morfología giral y sulcal.

6.3. Análisis morfométrico del área de Broca.

Posiblemente los resultados del análisis morfométrico del área de Broca son uno de los datos de mayor trascendencia de este proyecto.

El volumen cortical del área de Broca (de forma bilateral) era muy similar en las parejas de gemelos monocigóticos en comparación con las parejas del grupo control. Este resultado era significativo y presentaba una potencia estadística muy alta (mayor del 90%).

Existen estudios sobre la heredabilidad o contribución genética en la distribución de corteza a nivel de ciertas estructuras anatómicas; concretamente, Thompson realizó un estudio basado en VBM que analizaba el espesor cortical de diferentes áreas cerebrales entre gemelos a fin de demostrar la presencia de semejanzas en la distribución de sustancia gris. En este estudio se demostró que los gemelos monocigóticos presentan una densidad cortical similar a nivel del área de Broca. Nuestros resultados muestran que además el volumen efectivo de la corteza del área de Broca se asemeja en gemelos, por lo que junto con los datos publicados por Thompson permiten aventurar que existe una fuerte influencia genética en el volumen cortical de esta estructura. (38, 90).

En la literatura reciente existen varios estudios que analizan la influencia genética en el volumen cerebral. A este respecto, parece existir una alta heredabilidad en el volumen cerebral global (hasta del 94%), en el volumen cortical global (que depende en un 70-80% de factores genéticos), en el volumen hemisférico de forma bilateral y en el volumen de sustancia blanca, con datos de suficiente potencia como para sugerir que estos parámetros están primariamente determinados por la genética con escasa repercusión de factores ambientales. También existen otras estructuras que

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

parecen depender de factores genéticos, tal como el volumen global del cuerpo calloso y el volumen ventricular. (38, 89-93)

Este estudio no tenía como objeto el análisis del volumen cerebral global, por lo que no se determinó ya que quedaba fuera del interés global del proyecto.

6.4. Correlaciones de los test neuropsicológicos con el volumen del área de Broca.

Los estudios de correlación realizados a partir de las diferencias del volumen del área de Broca con las diferencias en los resultados de los test de fluencia fonológica, fluencia semántica, y con las discordancias en el cociente intelectual global entre parejas de gemelos y parejas de controles no aportaron datos de significación estadística. Los datos empleados eran quizá débiles para realizar esta correlación, ya que al realizar correlaciones con las discrepancias encontradas entre parejas de gemelos y de controles estamos trabajando con datos de pequeño tamaño que no permiten calcular correlaciones robustas.

En la elaboración y cálculo de estos análisis se observó un resultado llamativo: el volumen medio del área de Broca (tanto de la izquierda como la derecha, siendo más llamativo en el área izquierda) se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con el cociente intelectual verbal en el conjunto total de la muestra. Si bien es cierto que este dato no permite hacer inferencias en cuanto a las similitudes entre parejas de gemelos monocigóticos, que es el objeto de esta tesis doctoral, sí que aportan una información valiosa para el conocimiento neurocognitivo.

Esta asociación entre el volumen del área de Broca y la inteligencia verbal, aunque no ha sido descrita como tal en la literatura, va en consonancia con datos publicados sobre correlaciones entre inteligencia y volumen cerebral. Existen varios trabajos que han analizado la asociación entre el cociente intelectual global y el volumen cerebral, así como la influencia de la genética en dicha asociación ya que parece ser que existen genes que modulan ambos parámetros; también se ha observado correlación entre los volúmenes parciales de corteza y de sustancia blanca con la

inteligencia global. En cualquier caso, estos datos se refieren a volúmenes cerebrales globales y no a estructuras cerebrales concretas. (38, 41, 94)

En cambio, el cociente intelectual ejecutivo no mostró correlación alguna con el volumen del área de Broca.

En cuanto a la correlación entre los resultados de fluencia fonológica a los tres minutos (en dato escalar, no considerando diferencias entre parejas de gemelos) y el volumen medio del área de Broca izquierda del conjunto de la muestra, también encontramos resultados estadísticamente significativos que sugieren una correlación positiva y débil entre ambos parámetros.

La interpretación del significado de estos datos sumado a los resultados descritos en apartados anteriores es complejo, aunque plantea cuestiones de gran interés en el plano genético y neurocognitivo.

Por un lado los resultados de fluencia fonológica obtenidos en este estudio sugieren que existe una influencia de factores genéticos en la ejecución de esta tarea. De forma independiente, el volumen del área de Broca obtenido plantea la existencia de una fuerte dependencia genética en el desarrollo esta estructura. Se ha demostrado recientemente que los pacientes con dislexia presentan una disminución del volumen del área de Broca izquierda determinada por VBM; la dislexia, como se comentó anteriormente, es una patología con influencia genética. (95)

En el análisis de correlación, ambas estructuras parecen tener una estrecha relación positiva ya que aquellos sujetos con mayor volumen del área de Broca son capaces de realizar tareas de fluencia fonológica de forma más eficiente.

Estos datos nos plantean que puedan existir una serie de factores genéticos que de forma común influyan tanto en la estructura del área de Broca como en la tarea de

fluencia fonológica. No debemos olvidar que el estrato anatómico donde se localiza la fluencia fonológica es precisamente el área de Broca, por lo que también es posible que los circuitos que modulan esta función estén suscritos a los mismos factores genéticos que presumiblemente influyen en el volumen cortical de la pars triangularis y la pars opercularis.

Como último comentario en este apartado de correlaciones, el hecho de haber demostrado en este proyecto una correlación entre el volumen del área de Broca y la inteligencia verbal también sugiere de alguna forma la existencia de un trasfondo genético que controle el factor anatómico y funcional del lenguaje. Nuestros resultados no mostraban semejanzas en el cociente intelectual verbal entre gemelos, aunque la literatura expuesta en este mismo capítulo sugiere lo contrario. Sería necesario plantear la existencia de una asociación real entre el volumen del área de Broca y la inteligencia verbal y completar estos datos en estudios futuros realizando volumetrías de otras áreas asociadas al lenguaje que no se han considerado en este proyecto de tesis.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

6.5. Estudio funcional del área de Broca.

Todos los análisis de primer nivel mostraron activación en las áreas cerebrales esperadas en un paradigma de fluencia fonológica: área de Broca, corteza motora suplementaria y hemisferio cerebeloso contralateral al hemisferio dominante en lenguaje. Este hallazgo permite afirmar que la ejecución de la tarea fue correcta por parte de todos los participantes.

El estudio funcional por ROI del área de Broca no mostró similitudes estadísticamente significativas en la activación encontrada en el área de Broca en gemelos monocigóticos respecto al grupo control.

Este resultado no corresponde con lo esperado considerando que el paradigma era de fluencia verbal y que precisamente en los test neuropsicológicos se obtuvieron datos que sugerían una influencia genética en esta tarea.

Es necesario considerar que algunas resonancias contaban con cierto nivel de artefacto y que no se realizaron Field Maps para uniformizar la señal. En cualquier caso estos detalles no justifican los resultados encontrados.

No existen datos en la literatura sobre una posible correlación de la señal BOLD y la capacidad ejecutiva de fluencia verbal. Tampoco existe evidencia de que el número de vóxeles observado se correlacione con mayor o menor actividad en el área de Broca durante tareas de fluencia fonológica. Sería preciso establecer si estas correlaciones existen, para lo cual sería necesario realizar un estudio sobre fluencia verbal con un volumen aceptable de población. Además la realización de tareas de mayor duración podría haber permitido la obtención de datos más robustos en el análisis, aunque esto no asegura que los resultados puedan cambiar.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

6.6. Limitaciones y perspectivas futuras.

El desarrollo de este proyecto ha sido complejo debido a las diferentes parcelas neurocientíficas que abarca.

El tamaño de la muestra empleada es aceptable y, pese a que no se calculó el tamaño muestral necesario al comienzo del estudio, sí se han obtenido resultados relevantes en el análisis del área de Broca tal como se planteó en los objetivos de esta tesis. No obstante, en este estudio se han valorado algunos parámetros con resultados interesantes pero no significativos que plantean la cuestión de si una muestra mayor hubiese cambiado la significación de los resultados.

En cuanto a los test neuropsicológicos, posiblemente la utilización de otros test complementarios que exploren la función lingüística hubiese permitido ampliar la información obtenida. Los resultados de mayor significación han sido los relacionados con el lenguaje y con el volumen cortical del área de Broca, y posiblemente se podrían haber obtenido otros datos de interés al ampliar la batería de test utilizada. A este respecto cabe la opción de entrevistar de nuevo a nuestros participantes en futuros estudios.

El estudio morfológico y morfométrico desarrollado en esta tesis es relativamente completo, y se realizó empleando la metodología de publicaciones anteriores que han enfocado el área de Broca como interés principal. Es cierto que se podría haber ampliado el estudio morfológico realizando un análisis de localización estereotáxica sulcal (con el software BrainVisa) y el estudio morfométrico con análisis de VBM. Esto hubiese incrementado el volumen de datos de esta tesis de forma desmesurada, aunque en una fase futura se pueden realizar estas determinaciones para completar y enriquecer los resultados obtenidos.

El análisis funcional por resonancia muestra un resultado no significativo en cuanto a las diferencias de activación entre parejas de gemelos y controles, pese a que cabría esperar lo contrario. La calidad de los datos se podría haber mejorado empleando Field Maps para uniformizar la señal y eliminar posibles artefactos no controlables en el análisis y el empleo de secuencias más largas hubiese mejorado los datos de forma global. Hubiera sido interesante completar esta fase del estudio con secuencias de Resting State y con tractografía para intentar aislar en un análisis independiente el componente lingüístico y haber realizado correlaciones de conectividad cerebral.

Como importante limitación de este trabajo se debe considerar el hecho de no haber podido aislar el factor ambiental en los datos obtenidos. Para ello hubiese sido necesario incluir un grupo de gemelos dicigóticos, lo cual requiere aumentar la muestra a 90 sujetos en total para realizar un estudio equilibrado; esta ampliación hubiese supuesto un mayor tiempo de recogida de datos, sin considerar la dificultad de encontrar gemelos dicigóticos (es mucho más simple encontrar gemelos monocigóticos). En una posible continuación de este proyecto se plantea incluir este tercer grupo y realizar un análisis de los datos que permita detectar qué porcentaje de cada variable puede ser explicado por factores ambientales o por factores genéticos para aportar porcentajes de heredabilidad. Existen softwares específicos para este fin (como SOLAR, <http://solar.txbiomedgenetics.org/>) y algoritmos como la fórmula de Falconer.

7. CONCLUSIONES

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

1. Los gemelos monocigóticos realizan de forma similar tareas de fluencia fonológica y su cociente intelectual global es también similar. Esto sugiere la existencia de factores genéticos que influyen de forma significativa en estos parámetros.

2. El volumen cortical del área de Broca muestra semejanzas significativas en parejas de gemelos monocigóticos en ambos hemisferios.

3. No se observó similitud en el cociente intelectual verbal y ejecutivo entre parejas de gemelos monocigóticos respecto al grupo control.

4. Los análisis realizados no mostraron similitudes significativas en la morfología del área de Broca en gemelos monocigóticos.

5. El estudio por RMf no revela semejanzas significativas entre gemelos monocigóticos en cuanto a la activación obtenida en un análisis por ROI a nivel del área de Broca durante tareas de fluencia fonológica, en comparación con el grupo control.

6. No existen correlaciones entre los resultados de la tarea de fluencia fonológica y la morfología del área de Broca. Además no se observó correlación alguna entre los resultados del estudio por RMf y los resultados de la tarea de fluencia fonológica.

7. No existen correlaciones entre el volumen del área de Broca y su morfología. Tampoco existen correlaciones entre el volumen del área de Broca y los resultados del estudio por RMf.

8. A nivel del conjunto de la muestra existe una correlación entre el volumen del área de Broca y los resultados del test de fluencia fonológica, así como con el cociente intelectual verbal. Estos resultados son extrapolables a la población general.

9. No se apreció correlación alguna entre el volumen del área de Broca y la inteligencia ejecutiva.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

8. BIBLIOGRAFÍA

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

1. Morlán-Gracia L. Cerebro emocional. Conceptos de historia, localización y función. *Avances en Supervisión Educativa*. 2012;16:18-27.
2. Martín Araguz A. F-AV. De Cerebri Morbis. Una historia de las enfermedades neurológicas. . In: SANED, editor. La majestad del cerebro humano: historia de los procesos neuropsicológicos 2008.
3. De Moulin D. Scientific developments in the second half of the nineteenth century. A short history of breast cancer: Springer; 1983. p. 66-71.
4. Lambert SW, Goodwin GM. Medical leaders from Hippocrates to Osler: Indianapolis: Bobbs-Merrill Company; 1929.
5. Nuland SB. Doctors: The Illustrated History of Medical Pioneers: Black Dog & Leventhal Pub; 2008.
6. Wada JA, Clarke R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adults and 100 infant brains. *Archives of neurology*. 1975;32(4):239-46.
7. Huettel S.A. SAW, McCarthy G. Functional Magnetic Resonance Imaging. Second ed. Sunderland, Massachusetts USA: Sinauer Associates; 2009.
8. Duffau H, Leroy M, Gatignol P. Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia*. 2008;46(14):3197-209.
9. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1191(1):62-88.
10. Smits M, Visch-Brink E, Schraa-Tam CK, Koudstaal PJ, van der Lugt A. Functional MR Imaging of Language Processing: An Overview of Easy-to-Implement Paradigms for Patient Care and Clinical Research 1. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(suppl_1):S145-S58.
11. Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual review of neuroscience*. 2002;25(1):151-88.
12. Luke KK, Liu HL, Wai YY, Wan YL, Tan LH. Functional anatomy of syntactic and semantic processing in language comprehension. *Human brain mapping*. 2002;16(3):133-45.
13. Vannest J, Karunanayaka PR, Schmithorst VJ, Szaflarski JP, Holland SK. Language networks in children: evidence from functional MRI studies. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(5):1190-6.
14. Pena M, Maki A, Kovacic D, Dehaene-Lambertz G, Koizumi H, Bouquet F, et al. Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(20):11702-5.
15. Selnes OA. The ontogeny of cerebral language dominance. *Brain and language*. 2000;71(1):217-20.
16. Obler LK, Gjerlow K. *Language and the Brain*: Cambridge University Press; 1999.
17. De La Pena MJ, Robles SG, Rodríguez MR, Ocana CR, De Vega VM. Mapa cortical y subcortical del lenguaje. Correlación de la resonancia magnética funcional y tractografía en 3T con la estimulación intraoperatoria cortical y subcortical en tumores cerebrales localizados en áreas elocuentes. *Radiología*. 2013;55(6):505-13.
18. Keller SS, Roberts N, Hopkins W. A Comparative Magnetic Resonance Imaging Study of the Anatomy, Variability, and Asymmetry of Broca's Area in the Human and Chimpanzee Brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(46):14607-16.
19. Keller SS, Highley JR, Garcia-Finana M, Sluming V, Rezaie R, Roberts N. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. *Journal of anatomy*. 2007;211(4):534-55.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

20. Davis C, Kleinman JT, Newhart M, Gingis L, Pawlak M, Hillis AE. Speech and language functions that require a functioning Broca's area. *Brain and language*. 2008;105(1):50-8.
21. Heim S, Eickhoff SB, Amunts K. Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*. 2008;40(3):1362-8.
22. Amunts K, Schleicher A, Burgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of comparative neurology*. 1999;412(2):319-41.
23. Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K. Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *The Journal of comparative neurology*. 2003;465(1):72-89.
24. Uylings HB, Jacobsen AM, Zilles K, Amunts K. Left-right asymmetry in volume and number of neurons in adult Broca's area. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2006;42(4):652-8.
25. Uylings HB, Malofeeva LI, Bogolepova IN, Jacobsen AM, Amunts K, Zilles K. No postnatal doubling of number of neurons in human Broca's areas (Brodmann areas 44 and 45)? A stereological study. *Neuroscience*. 2005;136(3):715-28.
26. Hayes TL, Lewis DA. Hemispheric differences in layer III pyramidal neurons of the anterior language area. *Archives of neurology*. 1993;50(5):501-5.
27. Hayes TL, Lewis DA. Anatomical specialization of the anterior motor speech area: hemispheric differences in magnopyramidal neurons. *Brain and language*. 1995;49(3):289-308.
28. Knaus TA, Bollich AM, Corey DM, Lemen LC, Foundas AL. Variability in perisylvian brain anatomy in healthy adults. *Brain and language*. 2006;97(2):219-32.
29. Keller SS, Crow T, Foundas A, Amunts K, Roberts N. Broca's area: nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain and language*. 2009;109(1):29-48.
30. Galaburda AM. [Broca's region: anatomic remarks made a century after the death of its discoverer]. *Revue neurologique*. 1980;136(10):609-16.
31. Tomaiuolo F, MacDonald JD, Caramanos Z, Posner G, Chiavaras M, Evans AC, et al. Morphology, morphometry and probability mapping of the pars opercularis of the inferior frontal gyrus: an in vivo MRI analysis. *The European journal of neuroscience*. 1999;11(9):3033-46.
32. Hammers A, Chen CH, Lemieux L, Allom R, Vossos S, Free SL, et al. Statistical neuroanatomy of the human inferior frontal gyrus and probabilistic atlas in a standard stereotaxic space. *Human brain mapping*. 2007;28(1):34-48.
33. Albanese E, Merlo A, Albanese A, Gomez E. Anterior speech region. Asymmetry and weight-surface correlation. *Archives of neurology*. 1989;46(3):307-10.
34. Falzi G, Perrone P, Vignolo LA. Right-left asymmetry in anterior speech region. *Archives of neurology*. 1982;39(4):239-40.
35. Foundas AL, Bollich AM, Corey DM, Hurley M, Heilman KM. Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*. 2001;57(2):207-15.
36. Petrides M. Broca's area in the human and nonhuman primate brain. In: Grodzinsky Y AK, editor. *Broca's region*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 31-46.
37. Foundas AL, Eure KF, Luevano LF, Weinberger DR. MRI asymmetries of Broca's area: the pars triangularis and pars opercularis. *Brain and language*. 1998;64(3):282-96.
38. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, et al. Genetic influences on brain structure. *Nature neuroscience*. 2001;4(12):1253-8.
39. Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Human brain mapping*. 2007;28(6):464-73.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

40. Finkel D, Pedersen N, McGue M, McClearn G. Heritability of cognitive abilities in adult twins: Comparison of Minnesota and Swedish data. *Behav Genet.* 1995;25(5):421-31.
41. Posthuma D, Baaré WFC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Boomsma DI, De Geus EJC. Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. *Twin Research.* 2003;6(02):131-9.
42. Vendrell P, Junqué C, Pujol J. La resonancia magnetica funcional: Una nueva tecnica para el estudio de las bases cerebrales de los procesos cognitivos. *Psicothema.* 1995;7(1):51-60.
43. Delgado JA, Rascofsky S, Sanz A, Castrillón JG. Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral (RMF). *Rev colomb radiol.* 2008;19(1):2300-9.
44. Sell E. Resonancia magnética funcional. *Medicina (Buenos Aires).* 2007;67(6):661-4.
45. Smith SM, Matthews PM, Jezzard P. *Functional MRI: an introduction to methods:* Oxford University Press; 2001.
46. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia : JASS / Istituto italiano di antropologia.* 2009;87:127-51.
47. Garcia-Finana M, Cruz-Orive LM, Mackay CE, Pakkenberg B, Roberts N. Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *NeuroImage.* 2003;18(2):505-16.
48. Garcia-Finana M, Keller SS, Roberts N. Confidence intervals for the volume of brain structures in Cavalieri sampling with local errors. *Journal of neuroscience methods.* 2009;179(1):71-7.
49. Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *The British journal of radiology.* 2000;73(871):679-97.
50. Doherty CP, Fitzsimons M, Holohan T, Mohamed HB, Farrell M, Meredith GE, et al. Accuracy and validity of stereology as a quantitative method for assessment of human temporal lobe volumes acquired by magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging.* 2000;18(8):1017-25.
51. Barrick TR, Mackay CE, Prima S, Maes F, Vandermeulen D, Crow TJ, et al. Automatic analysis of cerebral asymmetry: an exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. *NeuroImage.* 2005;24(3):678-91.
52. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage.* 2001;14(6):1238-43.
53. Martinez G, Shaw EM, Carrillo M, Zanuy S. Protein salting-out method applied to genomic DNA isolation from fish whole blood. *BioTechniques.* 1998;24(2):238-9.
54. Cuencas R, VSB, Toledo R., Harrell E. . El inventario de Edinburgo: evaluación de la lateridad cerebral en una población mexicana. *Salud ment.* 1990;13(2):11-7.
55. RC. O. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.
56. J. PC. Normalidad, semiología y patología neuropsicológica. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona. . Barcelona: Masson; 1991.
57. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los test de fluencia verbal. *Neurología.* 2013;28(01):33-40.
58. Corrigan JD HM. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. . *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402-9.
59. RM R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. . *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-6.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

60. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. *Psicothema*. 1998;10(2):303-18.
61. Ferrero BS, Chorot P, Germán MAS, García RMV. Propiedades psicométricas del índice de sensibilidad a la ansiedad. *Psicothema*. 2005;17(3):478-83.
62. Germann J, Robbins S, Halsband U, Petrides M. Precentral sulcal complex of the human brain: morphology and statistical probability maps. *The Journal of comparative neurology*. 2005;493(3):334-56.
63. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23:S208-S19.
64. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. Fsl. *NeuroImage*. 2012;62(2):782-90.
65. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.
66. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002;17(2):825-41.
67. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*. 2001;5(2):143-56.
68. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*. 2009;48(1):63-72.
69. Nichols RC. Twin studies of ability, personality and interests. *Homo*. 1978;29(3):158-73.
70. Bouchard TJ, Jr., McGue M. Familial studies of intelligence: a review. *Science (New York, NY)*. 1981;212(4498):1055-9.
71. Plomin R, Spinath FM. Intelligence: genetics, genes, and genomics. *Journal of personality and social psychology*. 2004;86(1):112.
72. Deary IJ, Spinath FM, Bates TC. Genetics of intelligence. *Eur J Hum Genet*. 0000;14(6):690-700.
73. Petrill SA, Lipton PA, Hewitt JK, Plomin R, Cherny SS, Corley R, et al. Genetic and environmental contributions to general cognitive ability through the first 16 years of life. *Developmental psychology*. 2004;40(5):805-12.
74. Rijdsdijk FV, Vernon PA, Boomsma DI. Application of hierarchical genetic models to Raven and WAIS subtests: a Dutch twin study. *Behav Genet*. 2002;32(3):199-210.
75. Petrill SA. Chaos in the home and socioeconomic status are associated with cognitive development in early childhood: Environmental mediators identified in a genetic design. . *Intelligence*. 2004;32(5):445-60.
76. Boomsma DI, van Baal GCM. Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7-year-old Dutch twins. *Developmental psychology*. 1998;14:115-23.
77. Bartels M, Rietveld MJ, Van Baal GC, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behav Genet*. 2002;32(4):237-49.
78. van Soelen IL, Brouwer RM, van Leeuwen M, Kahn RS, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI. Heritability of verbal and performance intelligence in a pediatric longitudinal sample. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2011;14(2):119-28.
79. Giubilei F, Medda E, Fagnani C, Bianchi V, De Carolis A, Salvetti M, et al. Heritability of neurocognitive functioning in the elderly: evidence from an Italian twin study. *Age and ageing*. 2008;37(6):640-6.



ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

80. Swan GE, Carmelli D. Evidence for genetic mediation of executive control: a study of aging male twins. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2002;57(2):P133-43.
81. Wilson RS, Barral S, Lee JH, Leurgans SE, Foroud TM, Sweet RA, et al. Heritability of Different Forms of Memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;23(2):249-55.
82. Lee T, Mosing MA, Henry JD, Trollor JN, Ames D, Martin NG, et al. Genetic influences on four measures of executive functions and their covariation with general cognitive ability: the Older Australian Twins Study. *Behav Genet*. 2012;42(4):528-38.
83. Artigas J. Disfunción cognitiva en la dislexia. *Rev Neurol Clin*. 2000;1:115-24.
84. Fisher S. DJ. Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Rev Neuroscience*. 2002;3:767-80.
85. Katzev M, Tüscher O, Hennig J, Weiller C, Kaller CP. Revisiting the Functional Specialization of Left Inferior Frontal Gyrus in Phonological and Semantic Fluency: The Crucial Role of Task Demands and Individual Ability. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(18):7837-45.
86. Robinson G, Shallice T, Bozzali M, Cipolotti L. The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(7):2202-14.
87. Costafreda SG, Fu CHY, Lee L, Everitt B, Brammer MJ, David AS. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. *Human brain mapping*. 2006;27(10):799-810.
88. Biondi A, Nogueira H, Dormont D, Duyme M, Hasboun D, Zouaoui A, et al. Are the brains of monozygotic twins similar? A three-dimensional MR study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998;19(7):1361-7.
89. Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain : a journal of neurology*. 1997;120 (Pt 2):257-69.
90. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Posthuma D, Mandl RCW, Baaré WF, van Oel C, et al. Genetic Contributions to Human Brain Morphology and Intelligence. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(40):10235-42.
91. Toga AW, Thompson PM. GENETICS OF BRAIN STRUCTURE AND INTELLIGENCE. *Annual Review of Neuroscience*. 2005;28(1):1-23.
92. Oppenheim JS, Skerry JE, Tramo MJ, Gazzaniga MS. Magnetic resonance imaging morphology of the corpus callosum in monozygotic twins. *Annals of neurology*. 1989;26(1):100-4.
93. White T, Andreasen NC, Nopoulos P. Brain Volumes and Surface Morphology in Monozygotic Twins. *Cerebral Cortex*. 2002;12(5):486-93.
94. Pennington BF, Filipek PA, Lefly D, Chhabildas N, Kennedy DN, Simon JH, et al. A Twin MRI Study of Size Variations in the Human Brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000;12(1):223-32.
95. Eckert M. Neuroanatomical Markers for Dyslexia: A Review of Dyslexia Structural Imaging Studies. *The Neuroscientist*. 2004;10(4):362-71.

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

9. APÉNDICE

ESTUDIO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL DEL ÁREA DE BROCA EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS

Almudena E. Pérez Lara

TEST TBR BARCELONA REVISADO

J. Peña-Casanova

Programa
integrado
de exploración
neuropsicológica

Historia clínica n.º Número de exploración Fecha

Diagnóstico neuropsicológico 1

Diagnóstico neuropsicológico 2

Apellidos Nombre

Estado civil (1 = Soltero; 2 = Casado; 3 = Divorciado; 4 = Viudo)

Domicilio

Población C.P. Tel.

Lugar de nacimiento

Procedencia Examinador

Motivo de consulta

Edad Sexo (1 = Masc.; 2 = Fem.) Nivel escolar

Clave de nivel escolar: 1 = Iltrado; 2 = Sabe leer y escribir; 3 = Estudios primarios; 4 = Bachillerato elemental-EGB; 5 = Medios; 6 = Superiores

Años de escolaridad Profesión

Clave de profesión: 1 = Ama de casa; 2 = Obrero; 3 = Empleado; 4 = Comerciante; 5 = Profesión liberal; 6 = Otros (especificar)

Lengua materna (L1) Segunda lengua (L2) Otras lenguas

Clave de lenguas: 1 = Castellano; 2 = Catalán; 3 = Francés; 4 = Vasco; 5 = Gallego; 6 = Inglés; 7 = Otros; 9 = No consta

Dominancia manual (inventario de Edinburgh) (suma de los 10 ítems)

Puntuación: 1 = Derecha muy preferente; 2 = Derecha preferente; 3 = Mano indiferente; 4 = Izquierda preferente; 5 = Izquierda muy preferente

1. Escribir	1	2	3	4	5	6. Tijeras	1	2	3	4	5
2. Dibujar	1	2	3	4	5	7. Cuchara	1	2	3	4	5
3. Lanzar un objeto	1	2	3	4	5	8. Escoba (mano más alta)	1	2	3	4	5
4. Cepillarse los dientes	1	2	3	4	5	9. Encender una cerilla	1	2	3	4	5
5. Cuchillo (sin tenedor)	1	2	3	4	5	10. Abrir una caja	1	2	3	4	5

Antecedentes personales de zurdería (0 = No; 1 = Patológica; 2 = Contrariada; 9 = No consta)

Enfermedad actual

Fecha de inicio (día/mes/año) Evolución en meses

Diagnóstico médico y neurológico

TC-RM-SPECT (Fecha)

Nombre: Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

Nombres de animales (1 minuto) (señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

Palabras iniciadas con “P” (3 minutos)(1^{er} minuto) (Señalar cuartos con “/”)

.....

.....

(2^o minuto)

.....

.....

(3^{er} minuto)

.....

.....

	TOTAL	
	P. bruta	P. corregida
TOTAL EVOCACIÓN DE ANIMALES (1 minuto) 1 ^{er} cuarto <input type="text"/> + 2 ^o cuarto <input type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input type="text"/> + 4 ^o cuarto <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (1^{er} minuto) 1 ^{er} cuarto <input type="text"/> + 2 ^o cuarto <input type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input type="text"/> + 4 ^o cuarto <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (2^o minuto)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (3^{er} minuto)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (3 minutos)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Anotaciones:

.....

.....

.....



Trail Making Test (Reitan, 1993)

Tiempo de administración: 5-10 minutos

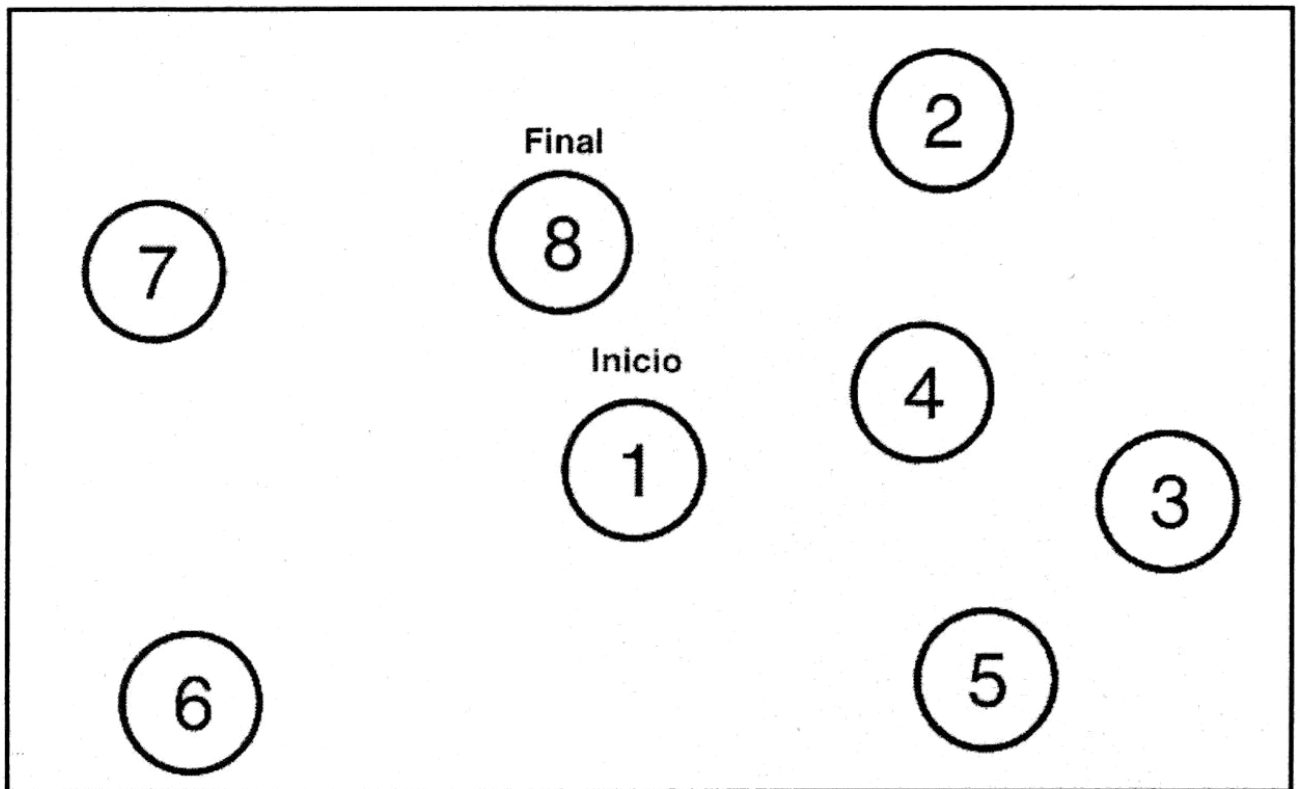
Notas sobre la administración:

Parte A:

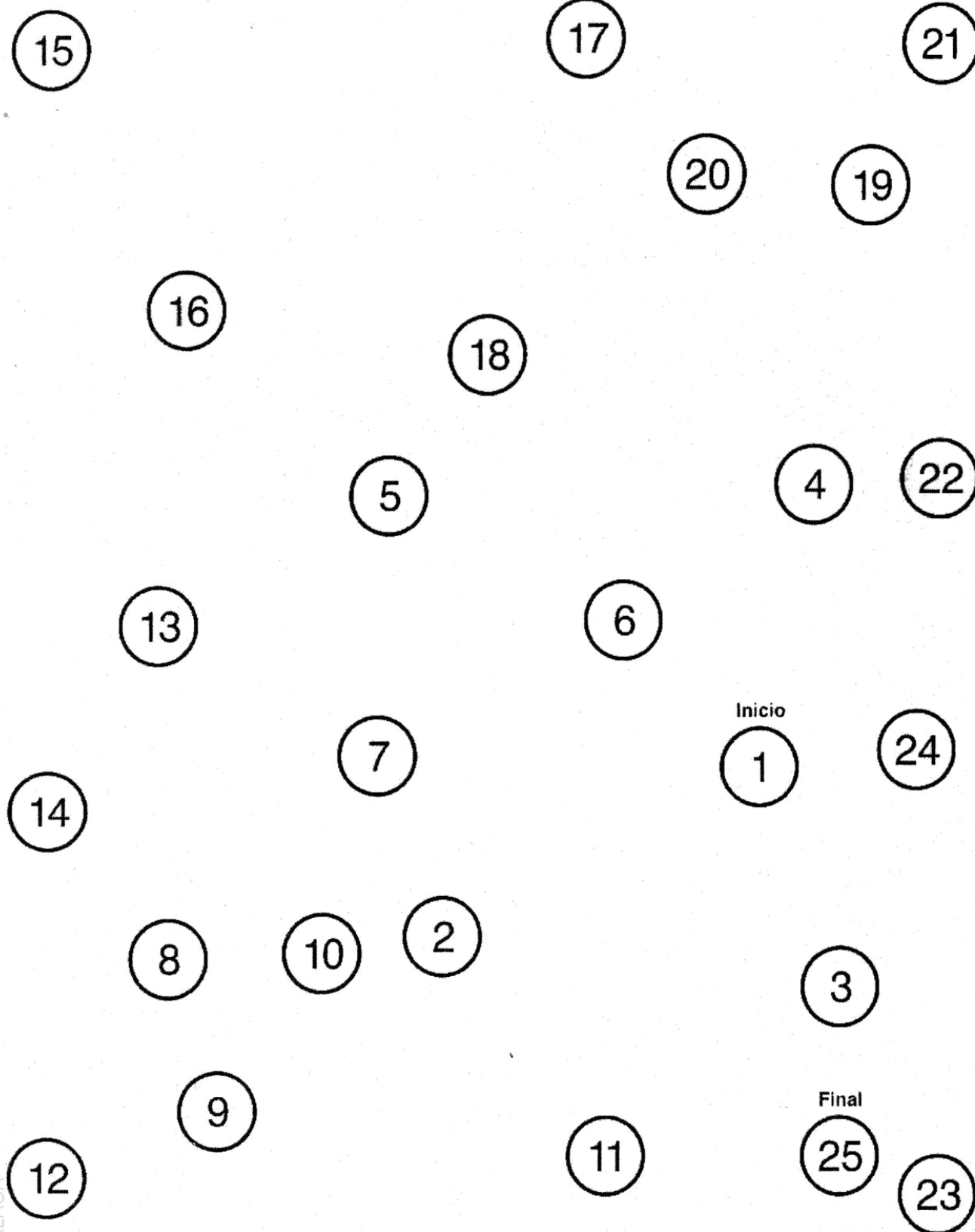
Hoja de práctica:

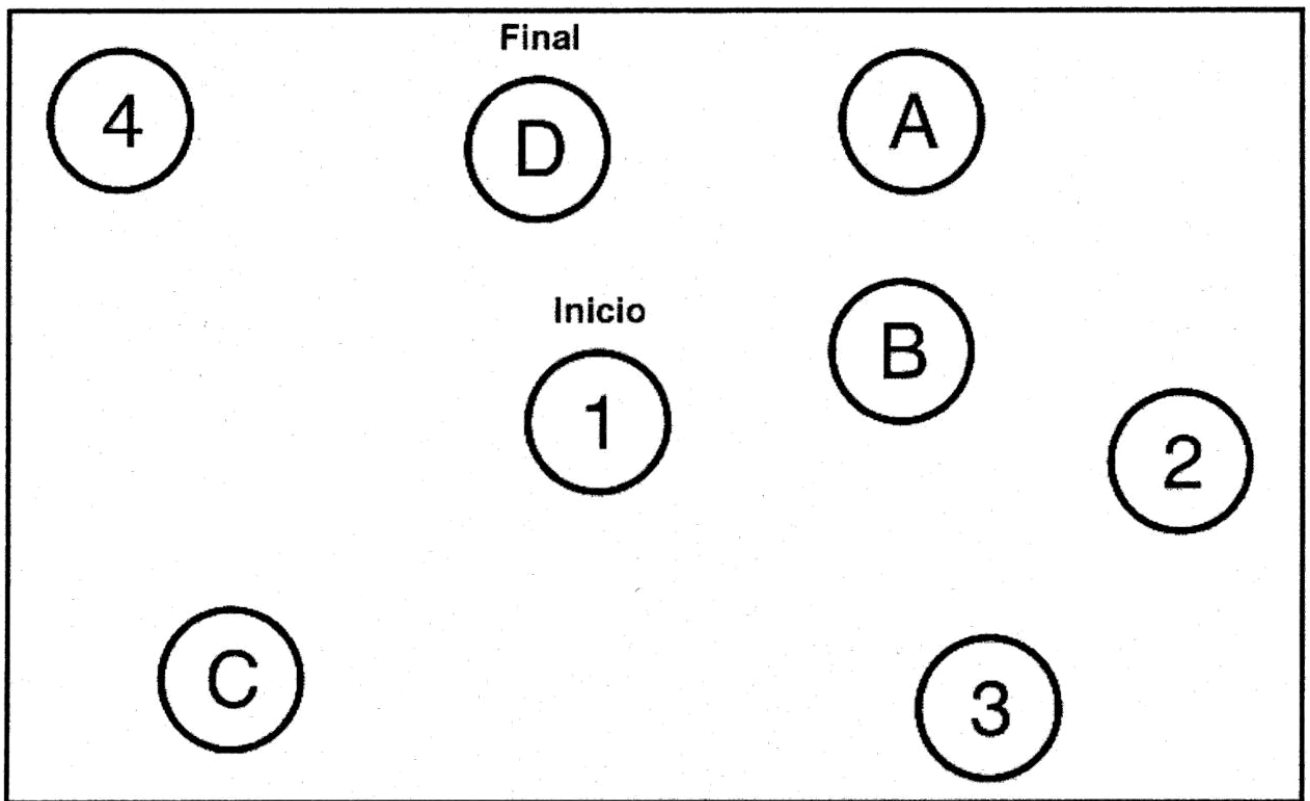
- *En esta página hay algunos números. Empiece desde el número 1 (señalarlo), y trace una línea hasta el 2 (señalar), del 2 al 3 (señalar), del 3 al 4, y así sucesivamente, en orden, hasta que llegue al FINAL (indicar el círculo que indica el final). Trace las líneas tan rápido como pueda y no levante el lápiz del papel. Si se equivoca, tache el error y continúe. ¿Preparado? ¡Empiece!.*
- Si el sujeto comete algún error en esta práctica, se le señalará y explicará. Se **aceptan correcciones de errores como las que se detallan:**
 - *No empezó por el círculo adecuado. Aquí es donde debe (señalar el 1).*
 - *Se ha saltado este círculo (señalar el omitido). Debe ir del 1 al 2 (señalar), del 2 al 3, etcétera, hasta que llegue al FINAL (señalar).*
 - *Por favor, mantenga el lápiz en contacto con la hoja y vaya directamente al siguiente círculo.*
- Tras haber corregido el error / los errores, **el examinador tachará** el trazo erróneo indicando al sujeto, señalándoselo, que continúe desde el último elemento realizado correctamente.
- Si el sujeto aún no es capaz de completar la práctica A, se debe **tomar su mano** (con el lápiz invertido, de forma que no pinte) y lo guiaremos en esta parte. Tras esto, se le animará a intentarlo de nuevo, recordándole las instrucciones. Si esta vez lo realiza correctamente, se procederá con la parte A de la prueba, si no, se repetirá el proceso hasta que lo comprenda o **se abandonará la prueba si se hace evidente su incapacidad para realizarla.**

PARTE A
(Práctica)

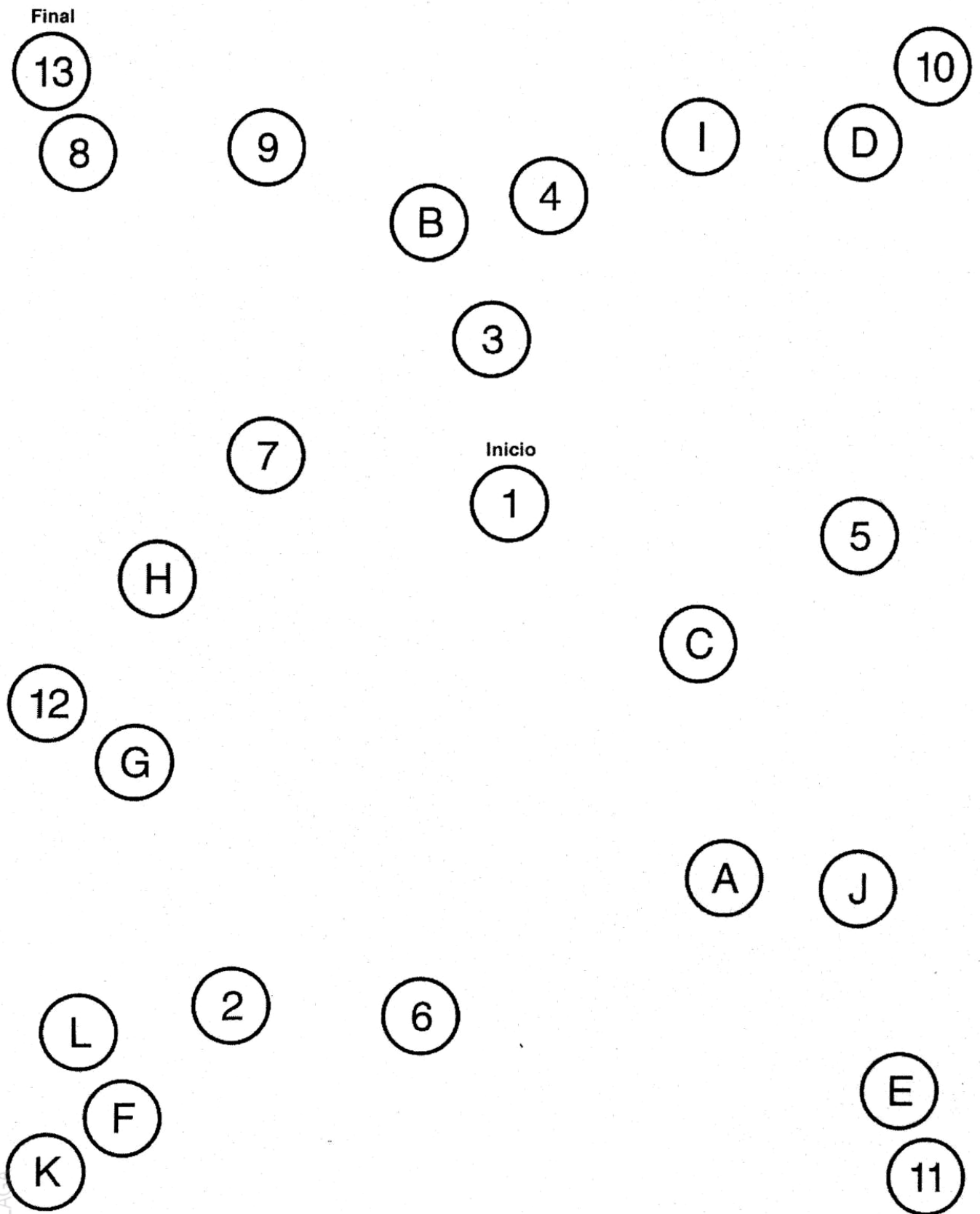


PARTE A
(Test)





PARTE B
(Test)



Nombre y apellidos

Examinador

Edad

Fecha de examen

1 Figuras incompletas



TIEMPO LÍMITE

20 segundos
cada elemento



RETORNO

Con 0 en elementos 6 ó 7, aplicar
elementos 1 a 5 en orden inverso
hasta obtener 2 aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

5 puntuaciones
consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Todos los
elementos: 0 ó 1

Respuesta del sujeto al elemento

«P», pregunta del examinador

(hacer cada pregunta una sola vez en todo el examen)

Nombra los objetos y no lo ausente

«Sí, pero, ¿qué es lo que falta?»

Menciona algo que no aparece en el dibujo
(por ejemplo, piernas en el elemento 14)

«Falta algo en el dibujo. ¿Qué es lo que falta?»

Menciona algo sin importancia que falta

«Sí, pero, ¿cuál es la parte más importante que falta?»

Si responde correctamente después de la «P», se concede 1 punto.

Elemento	Respuesta	Punt.
1 Peine		0 1
2 Mesa		0 1
3 Cara		0 1
4 Maletín		0 1
5 Tren		0 1
6 Puerta		0 1
7 Gafas		0 1
8 Jarra		0 1
9 Alicates		0 1
10 Hoja		0 1
11 Tarta		0 1
12 Carrera		0 1
13 Chimenea		0 1

Elemento	Respuesta	Punt.
14 Espejo		0 1
15 Silla		0 1
16 Rosas		0 1
17 Cuchillo		0 1
18 Barca		0 1
19 Cesta		0 1
20 Ropas		0 1
21 Taquillas		0 1
22 Vaca		0 1
23 Deportivas		0 1
24 Mujer		0 1
25 Granero		0 1

**Puntuación directa
(máxima = 25)**

COMENZAR

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Vocabulario



RETORNO

Con 0 ó 1 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

6 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Todos los elementos:
0, 1 ó 2

COMENZAR

Elemento	Respuesta	Punt.		
1 Cama		0	1	2
2 Barco		0	1	2
3 Desayuno		0	1	2
4 Invierno		0	1	2
5 Reunir		0	1	2
6 Reparar		0	1	2
7 Ayer		0	1	2
8 Meditar		0	1	2
9 Consumir		0	1	2
10 Santuario		0	1	2
11 Impedir		0	1	2
12 Repugnancia		0	1	2
13 Rechazo		0	1	2
14 Confiar		0	1	2
15 Generar		0	1	2



Elemento		Respuesta	Punt.		
16	Fortaleza		0	1	2
17	Evolucionar		0	1	2
18	Manada		0	1	2
19	Moroso		0	1	2
20	Sentencia		0	1	2
21	Perímetro		0	1	2
22	Compasión		0	1	2
23	Remordimiento		0	1	2
24	Peculiar		0	1	2
25	Designar		0	1	2
26	Reacio		0	1	2
27	Tangible		0	1	2
28	Plagiar		0	1	2
29	Distinción		0	1	2
30	Audaz		0	1	2
31	Épico		0	1	2
32	Panegírico		0	1	2
33	Ominoso		0	1	2

**Puntuación directa
(máxima=66)**

Semejanzas



RETORNO

Con 0 ó 1 en elementos 6 ó 7, aplicar elementos 1 a 5 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Elem. 1 a 5: 0 ó 1 punto
Elem. 6 a 19: 0, 1 ó 2 puntos

Elemento	Respuesta	Punt.		
1 Naranja-Pera		0	1	
2 Chaqueta-Pantalón		0	1	
3 Perro-León		0	1	
4 Calcetines-Zapatos		0	1	
5 Tenedor-Cuchara		0	1	
6 Mesa-Silla		0	1	2
7 Barco-Automóvil		0	1	2
8 Piano-Tambor		0	1	2
9 Ojo-Oído		0	1	2
10 Aire-Agua		0	1	2
11 Ordenador-Libro		0	1	2
12 Poema-Estatua		0	1	2
13 Mosca-Árbol		0	1	2
14 Huevo-Semilla		0	1	2
15 Vapor-Niebla		0	1	2
16 Amigo-Enemigo		0	1	2
17 Hibernación-Migración		0	1	2
18 Premio-Castigo		0	1	2
19 Trabajo-Juego		0	1	2

Puntuación directa
(máxima=33)

Cubos



RETORNO

Con 0 ó 1 punto en los elementos 5 ó 6, aplicar los elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

3 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN Elem. 1-6:

Dibujo correcto 1^{er} intento = 2
Dibujo correcto 2^o intento = 1
Dibujo incorr. 1^{er} y 2^o intentos = 0

PUNTUACIÓN Elem. 7-14:

Rodear la puntuación adecuada (máximo 7 puntos)

Dibujo	Tiempo límite	Dibujo incorrecto		Tiempo empleado	Dibujo correcto			Puntuación (rodear)						
		Intento 1	Intento 2		Sí	NO		Intento 2 1	Intento 1 2					
1	30"						0							
2	30"						0							
3	30"						0							
4	30"						0							
5	60"						0							
6	60"						0							
7	60"						0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7	
8	60"						0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7	
9	60"						0			21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7	
10	120"						0			36"-120" 4	26"-35" 5	21"-25" 6	1"-20" 7	
11	120"						0			66"-120" 4	46"-65" 5	31"-45" 6	1"-30" 7	
12	120"						0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7	
13	120"						0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7	
14	120"						0			66"-120" 4	46"-65" 5	36"-45" 6	1"-35" 7	

Puntuación directa
(máxima=68)

8

Dígitos



TERMINACIÓN: Puntuación 0 en los dos intentos de cualquier elemento. Aplicar los dos intentos de cada elemento aunque se haga bien el primero. Aplicar el orden inverso aunque se falle en el orden directo



PUNTUACIÓN

En cada intento: 0 ó 1 punto en cada respuesta
Puntuación del elemento: Intento 1 + Intento 2

COMENZAR

ORDEN DIRECTO			Punt.		Puntuación		
Elemento/Intento			intento		elemento		
1	1	1-7	0	1	0	1	2
	2	6-3	0	1			
2	1	5-8-2	0	1	0	1	2
	2	6-9-4	0	1			
3	1	6-4-3-9	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-6	0	1			
4	1	4-2-7-3-1	0	1	0	1	2
	2	7-5-8-3-6	0	1			
5	1	6-1-9-4-7-3	0	1	0	1	2
	2	3-9-2-4-8-7	0	1			
6	1	5-9-1-7-4-2-8	0	1	0	1	2
	2	4-1-7-9-3-8-6	0	1			
7	1	5-8-1-9-2-6-4-7	0	1	0	1	2
	2	3-8-2-9-5-1-7-4	0	1			
8	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	0	1	0	1	2
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0	1			
Puntuación orden directo (máxima=16)							

ORDEN INVERSO Elemento/Intento			Punt. intento		Puntuación elemento		
1	1	2-4	0	1	0	1	2
	2	5-7	0	1			
2	1	6-2-9	0	1	0	1	2
	2	4-1-5	0	1			
3	1	3-2-7-9	0	1	0	1	2
	2	4-9-6-8	0	1			
4	1	1-5-2-8-6	0	1	0	1	2
	2	6-1-8-4-3	0	1			
5	1	5-3-9-4-1-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-4-8-5-6	0	1			
6	1	8-1-2-9-3-6-5	0	1	0	1	2
	2	4-7-3-9-1-2-8	0	1			
7	1	9-4-3-7-6-2-5-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-1-9-6-5-3	0	1			
Puntuación orden inverso (máxima=14)							

	+		=	
Puntuación orden directo		Puntuación orden inverso		Total (máxima=30)

12 Búsqueda de símbolos

Elementos de ejemplo

\oplus \ominus	\oplus \angle $<$ \vdash \sim	SÍ NO
\neq \boxplus	\cap \boxplus \lrcorner \leadsto \otimes	SÍ NO
\leadsto \angle	\neq \cap \wr \approx \boxplus	SÍ NO

Elementos de práctica

\models $<$	\leadsto \models \pm $<$ \ominus	SÍ NO
\wr \approx	\lrcorner \leadsto \cap \oplus \lesssim	SÍ NO
\approx \ominus	\cap \pm \lrcorner \neq \wr	SÍ NO

$>$ \nless	$>$ \mathcal{D} \odot \sqcup \cup	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
γ \lrcorner	\mathcal{D} \otimes \vDash \lessdot \ominus	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\cup \supset	\Rightarrow \neg \boxplus \nless γ	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\lrcorner \pm	\parallel $\overline{\cup}$ \llbracket \ominus \lrcorner	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\lrcorner \nless	\vdash \oplus \vDash \lrcorner \nless	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\leadsto \approx	\S \longleftrightarrow \leadsto \ominus \nless	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\Rightarrow \dagger	\pm \gtrapprox \vDash \boxtimes \supset	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\sqsubset \triangleright	\lessdot \vdash \mathcal{D} \lrcorner \lrcorner	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\vDash \dagger	\oslash \subset \rightarrow \dagger \nless	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\rightarrow \nless	\Rightarrow \nless \pm \boxtimes \Rightarrow	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\vDash \neg	\pm \lrcorner \neg \boxtimes \oslash	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\dagger \rightarrow	\clubsuit \S \Rightarrow \leadsto \pm	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\boxplus \otimes	\odot \boxplus \otimes \boxtimes \pm	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\Rightarrow \dagger	\pm \gtrapprox \vDash \boxtimes \supset	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\llbracket \lessdot	\pm \oplus \lessdot \rightarrow \vdash	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

Aciertos Errores



\Downarrow \triangleleft	\downarrow \cup \rightarrow \triangleleft \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\pm \top	\Downarrow \parallel \top \perp \top	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\triangleright \sim	\neq \rightarrow \times \ominus \triangleright	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup \neq	\subsetneq \parallel \sim \cup \neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\neq \neq	\cup \otimes \sim \top \neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\times \triangleleft	\top \times \approx \pm \perp	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\sqsubset \cup	\times \sqsubset \rightarrow \cup 8	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\pm \triangleleft	8 \parallel \rightarrow \triangleleft \triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\perp \otimes	\perp \perp \sim \otimes \cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\Downarrow \triangleleft	\downarrow \cup \rightarrow \triangleleft \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\times \otimes	\times \cup \subsetneq \otimes \oplus	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\downarrow \neq	\top \approx \times \subsetneq \cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup \cup	\parallel \cup \times \perp \cup	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\downarrow \approx	\cup \top \approx \rightarrow \sqsubset	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
\cup \triangleright	\triangleleft \rightarrow \cup \perp \neq	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

Aciertos

Errores

∇ \curvearrowright	\otimes \supset \neq \leq \cup	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
∇ \curvearrowright	\cup \top \neq ∇ ∇	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
∇ \otimes	\approx \boxplus \oplus ∇ \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\perp \neg	\top \neg \models \perp \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\models \models	\models \otimes \models \neq \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\models ∇	\cup ∇ \neg \otimes \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\oplus \neg	\square \oplus \supset \neg \leq	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\neg \neq	\otimes \neg \neq ∇ \pm	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\perp \models	\cup \neg \top \models ∇	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\models ∇	\neg \cup \neg ∇ \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
∇ \top	∇ \top \approx \cup \curvearrowright	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
∇ \curvearrowright	\neg ∇ ∇ \neq \models	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
∇ \times	\neq \supset \approx \models \approx	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\square ∇	∇ \cup \neg ∇ \square	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\cup ∇	\approx \cup \top \neq ∇	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>

Aciertos Errores



\boxplus \approx	\odot \otimes \oplus \pm \boxplus	SÍ	NO
\models \dagger	\lrcorner \pm \dashv \smile \curvearrowright	SÍ	NO
\bowtie \odot	\approx \dagger \cancel{X} \oslash \boxtimes	SÍ	NO
\Rightarrow \curvearrowright	\approx \dagger \angle \curvearrowright \otimes	SÍ	NO
\oplus \angle	\cancel{A} \angle \lrcorner \oslash \oplus	SÍ	NO
\odot \oplus	\dagger \odot \otimes \odot \Rightarrow	SÍ	NO
\cup \curvearrowright	\cap \oslash \lrcorner \oplus \boxplus	SÍ	NO
\angle \subset	\cup \dashv \cancel{A} \lesseqgtr \lrcorner	SÍ	NO
\neq \otimes	\pm \approx \otimes \sim \lesseqgtr	SÍ	NO
\neq \cancel{X}	\Rightarrow \approx \neq \neq \models	SÍ	NO
\odot \approx	\otimes \approx \neq \sim $=$	SÍ	NO
\boxtimes \lrcorner	\dashv \sqsubset \sim \oplus \lrcorner	SÍ	NO
\subset \lesseqgtr	\oslash \oslash \supset \subset \odot	SÍ	NO
\curvearrowright \dashv	\oslash \neq \curvearrowright \odot \dashv	SÍ	NO
\sim \cap	\angle \oslash \oplus \neq \Rightarrow	SÍ	NO

Aciertos

Errores

TEST DE BECK DEPRESION

Instrucciones para el entrevistador para la aplicación del Cuestionario de Depresión de Beck

Se han preparado las siguientes instrucciones con el fin de estandarizar la aplicación del Cuestionario de Depresión. Es importante que se sigan en orden estas instrucciones, para proporcionar uniformidad y reducir al mínimo la influencia del entrevistador.

Rutina de aplicación

Diga al paciente: “Esto es un cuestionario; en él hay grupos de afirmaciones; leeré uno de estos grupos. Después quiero que elija la afirmación en ese grupo que describa mejor como se ha sentido en la ULTIMA SEMANA incluyendo HOY”.

En ese momento alcance una copia del cuestionario al paciente y dígame: “Aquí tiene una copia para que pueda seguirme mientras leo”. Lea el grupo entero de afirmaciones en la primera categoría (no lea los números que aparecen a la izquierda de las afirmaciones); luego diga: “Ahora elija una de las afirmaciones que describa mejor como se ha sentido en la ULTIMA SEMAN, incluyendo HOY”

Si el paciente indica su elección respondiendo mediante un número, vuelva a leer la afirmación que corresponda con el número dado por el paciente, con el fin de evitar confusión sobre cual de las afirmaciones elegida. Cuando el paciente dice “la primera afirmación”, puede querer decir 0 ó 1. Después que se haga evidente que el paciente entiende el sistema de numeración, será suficiente la respuesta numérica para indicar su elección.

Instrucciones adicionales

A. Verifique que cada elección sea efectivamente la elección del paciente y no palabras que usted haya repetido. Haga que el paciente exprese, por su cuenta, cual afirmación ha elegido.

B. Si el paciente indica que hay dos o más afirmaciones que se ajustan a la forma en que se siente, entonces anote el mayor de los valores.

C. Si el paciente indica que la forma en que se siente está entre 2 y 3, siendo más que 2, pero no justamente 3, entonces anote el valor al cual se acerque más, ó 2.

D. Generalmente el entrevistador debe leer en voz alta las afirmaciones que se encuentran en cada categoría. A veces el paciente toma la iniciativa y empezará a leer en silencio las afirmaciones en una categoría, adelantándose al entrevistador, y empieza a dar las afirmaciones elegidas. Si el paciente está atento y parece inteligente, deje que lea en silencio las afirmaciones y que haga su elección. Dígle al paciente que, si está seguro de leer todas las afirmaciones en cada grupo antes de elegir, entonces podrá leer en silencio. Sea diplomático y tenga tacto para alentar al paciente para que reflexione suficientemente antes de elegir.

E. El puntaje de depresión obtenido debe asentarse en la hoja de registro. Simplemente corresponde a la suma de las mayores cargas de respuestas seleccionadas en cada grupo de afirmaciones del al 21. La carga es el valor numérico que figura al lado de cada afirmación.

F. El grupo 19 (pérdida de peso) fue concebido para explorar un síntoma anoréxico. Si el paciente responde afirmativamente a la siguiente presunta: “¿Está tratando de perder peso comiendo menos?” el puntaje de este grupo no debe agregarse al puntaje total.

1)

1. No me siento triste.
2. Me siento triste.
3. Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.
4. Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.

2)

1. No estoy particularmente desanimado con respecto al futuro.
2. Me siento desanimado con respecto al futuro.
3. Siento que no puedo esperar nada del futuro.
4. Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.

3)

1. No me siento fracasado.
2. Siento que he fracasado más que la persona normal.
3. Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.
4. Siento que como persona soy un fracaso completo.

4)

1. Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes.
2. No disfruto de las cosas como solía hacerlo.
3. Ya nada me satisface realmente.
4. Todo me aburre o me desagrada.

5)

1. No siento ninguna culpa particular.
2. Me siento culpable buena parte del tiempo.
3. Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
4. Me siento culpable todo el tiempo.

6)

1. No siento que esté siendo castigado.
2. Siento que puedo estar siendo castigado.
3. Espero ser castigado.
4. Siento que estoy siendo castigado.

7)

1. No me siento decepcionado en mí mismo.
2. Estoy decepcionado conmigo.
3. Estoy harto de mi mismo.
4. Me odio a mi mismo.

8)

1. No me siento peor que otros.
2. Me critico por mis debilidades o errores.
3. Me culpo todo el tiempo por mis faltas.
4. Me culpo por todas las cosas malas que suceden.

9)

1. No tengo ninguna idea de matarme.
2. Tengo ideas de matarme, pero no las llevo a cabo.
3. Me gustaría matarme.
4. Me mataría si tuviera la oportunidad.

10)

1. No lloro más de lo habitual.
2. Lloro más que antes.
3. Ahora lloro todo el tiempo.
4. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca aunque quisiera.

11)

1. No me irrito más ahora que antes.
2. Me enojo o irrito más fácilmente ahora que antes.
3. Me siento irritado todo el tiempo.
4. No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.

12)

1. No he perdido interés en otras personas.
2. Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.
3. He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.
4. He perdido todo interés en los demás.

13)

1. Tomo decisiones como siempre.
2. Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.
3. Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.
4. Ya no puedo tomar ninguna decisión.

14)

1. No creo que me vea peor que antes.
2. Me preocupa que esté pareciendo avejentado (a) o inatractivo (a).
3. Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen parecer inatractivo (a).
4. Creo que me veo horrible.

15)

1. Puedo trabajar tan bien como antes.
2. Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.
3. Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.
4. No puedo hacer ningún tipo de trabajo.

16)

1. Puedo dormir tan bien como antes.
2. No duermo tan bien como antes.
3. Me despierto 1 ó 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
4. Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme.

17)

1. No me canso más de lo habitual.
2. Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.
3. Me canso al hacer cualquier cosa.
4. Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.

18)

1. Mi apetito no ha variado.
2. Mi apetito no es tan bueno como antes.
3. Mi apetito es mucho peor que antes.
4. Ya no tengo nada de apetito.

19)

1. Últimamente no he perdido mucho peso, si es que perdí algo.
2. He perdido más de 2 kilos.
3. He perdido más de 4 kilos.
4. He perdido más de 6 kilos.

20)

1. No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.
2. Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estomago o constipación.
3. Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.
4. Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.

21)

1. No he notado cambio reciente de mi interés por el sexo.
2. Estoy interesado por el sexo de lo solía estar.
3. Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.
4. He perdido por completo mi interés por el sexo.

TEST DE ANSIEDAD STAI

Estos primeros 20 items hacen referencia a un estado.

**¿Cómo se siente usted ahora mismo?,
hacen referencia a la ansiedad como estado.**

Por favor, conteste numéricamente en el interior de cada cuadrado.

0 = Nada

1 = Algo

2 = Bastante

3 = Mucho

- ☐ . Me siento calmado
- ☐ . Me siento seguro
- ☐ . Me siento tenso
- ☐ . Estoy contrariado
- ☐ . Me siento a gusto
- ☐ . Me siento alterado
- ☐ . Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras
- ☐ . Me siento descansado
- ☐ . Me siento angustiado
- ☐ . Me siento confortable
- ☐ . Tengo confianza en mi mismo
- ☐ . Me siento nervioso
- ☐ . Estoy desasegado
- ☐ . Me siento muy atado
- ☐ . Estoy relajado
- ☐ . Me siento satisfecho
- ☐ . Estoy preocupado
- ☐ . Me siento aturdido
- ☐ . Me siento alegre
- ☐ . En este momento me siento bien

TEST DE ANSIEDAD STAI

Estos últimos 20 items hacen referencia a la ansiedad de rasgo, de personalidad ¿cómo se siente usted en general?

Por favor, conteste numéricamente en el interior de cada cuadrado.

0 = Casi

1 = Nunca

2 = A menudo

3 = Casi siempre

- ☐. Me siento bien
- ☐. Me canso rápidamente
- ☐. Siento ganas de llorar
- ☐. Me gustaría ser tan feliz como otros
- ☐. Pierdo oportunidades por no decidirme rápido
- ☐. Me siento descansado
- ☐. Soy una persona tranquila
- ☐. Veo que las dificultades se amontonan
- ☐. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia
- ☐. Soy feliz
- ☐. Suelo hacer las cosas demasiado seriamente
- ☐. Me falta confianza en mi mismo
- ☐. Me siento seguro
- ☐. No suelo afrontar las crisis o las dificultades
- ☐. Me siento triste
- ☐. Estoy satisfecho
- ☐. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia
- ☐. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos
- ☐. Soy una persona estable
- ☐. Cuando pienso en ...